

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss von Messmethoden auf die Praxisblutdruckmessung und
Management von Bluthochdruck in der Praxis für Allgemeinmedizin**

The Impact of Measurement Methods on Office Blood Pressure
and Management of Hypertension in General Practice

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Höller

aus Zevio/Italien

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

1 Abstrakt (Deutsche Version).....	1
2 Abstract (English version).....	3
3 Einleitung.....	4
3.1 Hintergrund der Studie.....	4
3.2 Definition und Klassifikation der Hypertonie.....	4
3.3 Zielsetzung der Studie.....	9
4 Methodik.....	9
4.1 Studiendesign.....	9
4.2 Praxisblutdruckmessung.....	10
4.3 Statistische Analyse.....	12
5 Ergebnisse.....	12
5.1 Gruppe 1: beaufsichtigte automatisierte Praxisblutdruckmessung vs. unbeaufsichtigte automatisierte Praxisblutdruckmessung.....	13
5.1 Gruppe 2: auskultatorische Praxisblutdruckmessung vs. unbeaufsichtigte automatisierte Praxisblutdruckmessung.....	14
6 Diskussion und Schlussfolgerung.....	20
7 Einhaltung ethischer Standards.....	24
8 Literaturverzeichnis.....	25
9 Eidesstattliche Versicherung.....	29
10 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	30
11 Lebenslauf.....	31
12 Publikationsliste.....	33
13 Danksagung.....	34
14 Bescheinigung Statistik.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der ACC/AHA- und ESC/ESH- Schwellenwerte für den Praxisblutdruck.....	6
Tabelle 2: Empfohlene Behandlungszielblutdruckwerte gemäß den 2018 ESC/ESH-Leitlinien.....	7
Tabelle 3: Demographische und klinische Charakteristika der Patient*innen.....	16
Tabelle 4: Vergleich zwischen bAutoPBD vs. uAutoPBD in Gruppe 1 und AuscPBD vs. uAutoPBD in Gruppe 2.....	18

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Systolische Praxisblutdruck- (SPBD) und diastolische Praxisblutdruckwerte (DPBD) bei unterschiedlichen Messmethoden	17
Abbildung 2: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der unterschiedlichen Messmethoden	19
Abbildung 3: Prozentualer Anteil der Patient*innen in Gruppe 2, die eine Blutdruckkontrolle erreichen oder eine resistente Hypertonie aufweisen	20

1 Abstrakt (Deutsche Version)

Die Verwendung der unbeaufsichtigten automatisierten Praxisblutdruckmessung (uAutoPBD) im Vergleich zur beaufsichtigten automatisierten Praxisblutdruckmessung (bAutoPBD) und der manuellen auskultatorischen Blutdruckmessung in der ärztlichen Praxis (AuscPBD) ist ein Thema, das derzeit kontrovers diskutiert wird.

Zielsetzung

Evaluation der Unterschiede zwischen den einzelnen Blutdruckmessmethoden in der Praxis für Allgemeinmedizin.

Methodik

Die Untersuchungen wurden in einer Praxis für Allgemeinmedizin durchgeführt. Für die automatisierten Blutdruckmessungen wurde der Mobil-O-Graph® (I.E.M. GmbH, Stolberg, Deutschland) und für die auskultatorischen Messungen verschiedene Sphygmomanometer (OSO K11, ERKA 2517 und BOSO Profitest) benutzt. Die beaufsichtigten Blutdruckmessungen wurden in Gegenwart einer Sprechstundenhilfe durchgeführt. Wir verglichen zunächst den bAutoPBD und den uAutoPBD bei 42 konsekutiven Patient*innen mit Hypertonie (Gruppe 1). In der Folge verglichen wir die AuscPBD-Messungen mit den uAutoPBD-Messungen bei 133 konsekutiven Patient*innen mit Hypertonie (Gruppe 2). Darüber hinaus analysierten wir die erreichten Blutdruckwerte der Gruppe 2 mit den Praxisblutdruck-Zielwerten, wie sie in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck (ESH) von 2018 empfohlen werden.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Patient*innen in der Gruppe 1 betrug 71 Jahre (Bereich 34-89 Jahre, 54,8% Frauen). Die automatisch gemessenen durchschnittlichen Werte des beaufsichtigten und unbeaufsichtigten systolischen (131,7 und 131,6 mmHg) und diastolischen (83,4 und 82,4 mmHg) Blutdruckes unterschieden sich nicht signifikant.

Die Charakteristika der Patient*innen in Gruppe 2 waren ähnlich wie in Gruppe 1. Wir beobachteten einen signifikanten Unterschied zwischen der AuscPBD und der uAutoPBD sowohl für die systolischen (149,4 versus 129,5 mmHg) als auch für die diastolischen (85,4 versus 81,6 mmHg) Blutdruckwerte ($p < 0,0001$). Dementsprechend erreichten 20,3% der Patient*innen durch die AuscPBD bzw. 45,9% der Patient*innen durch die uAutoPBD, die in der ESC/ESH-

Leitlinie von 2018 formulierten allgemeinen systolischen und diastolischen Zielblutdruckwerte von $< 140/80$ mmHg ($p < 0,0001$).

Schlussfolgerung

Der Vergleich zwischen beaufsichtigter und unbeaufsichtigter Durchführung von automatisierten Blutdruckmessungen in unserer Studie zeigt, dass die Gegenwart einer Sprechstundenhilfe im üblichen Kontext einer allgemeinärztlichen Praxis keinen Einfluss auf die Blutdruckwerte hat. Es wurden jedoch signifikant höhere Praxisblutdruckwerte und folglich niedrigere Raten der erreichten empfohlenen Zielblutdruckwerte bei Verwendung von manuellen auskultatorischen Blutdruckmessungen durch ärztliches Personal, im Vergleich zu automatisierten Blutdruckmessungen, beobachtet.

2 Abstract (English version)

Introduction

The use of unattended automated office blood pressure (uAutoOBP) versus attended automated (aAutoOBP) and manual auscultatory office blood pressure (AuscOBP) measurements is a topic of current controversy.

Aim

To evaluate the differences between OBP measurements methods in the general practice (GP) setting.

Methods

We first compared aAutoOBP and uAutoOBP in 42 consecutive patients with hypertension (group 1). Secondly, we compared AuscOBP to uAutoOBP measurements in 133 consecutive patients with hypertension (group 2). In addition, we analyzed the achieved OBP targets as recommended in the 2018 European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) guidelines in group 2.

Results

The mean age of patients in group 1 was 71 years (range 34–89 years, 54.8% females). The aAutoOBP and uAutoOBP systolic (131.7 and 131.6 mmHg) and diastolic (83.4 and 82.4 mmHg) mean values were not significantly different.

The patient characteristics in group 2 were similar to group 1. We observed a significant difference between AuscOBP and uAutoOBP measurement for both systolic (149.4 versus 129.5 mmHg) and diastolic (85.4 versus 81.6 mmHg, $p < 0.0001$, respectively). Accordingly, 20.3% and 45.9% of patients reached the overall 2018 ESC/ESH systolic and diastolic OBP targets of $< 140/80$ mmHg according to AuscOBP and uAutoOBP ($p < 0.0001$).

Conclusion

The attended versus unattended status of automated OBP measurements had no impact on OBP values in GP. However, significantly higher OBP values and lower rates of achieved target OBP were observed by using AuscOBP measurements by physicians in comparison to automated OBP recordings.

3 Einleitung

3.1 Hintergrund der Studie

Bluthochdruck ist ein globales Problem der öffentlichen Gesundheit mit mehr als einer Milliarde betroffener Menschen¹ und ist weltweit eine der Hauptursachen für Tod, vorzeitige Morbidität und durch Krankheit verlorener Lebensjahre. Dabei stellt Bluthochdruck einen primären Risikofaktor für koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung und Demenz dar^{2,3}.

Basierend auf den in medizinischen Einrichtungen ermittelten Blutdruckwerten (Praxisblutdruckmessung), wurde die weltweite Prävalenz von Bluthochdruck im Jahr 2015 auf 1,13 Milliarden geschätzt, wobei in Mittel- und Osteuropa über 150 Millionen Menschen betroffen sind⁴. Die Gesamtprävalenz der arteriellen Hypertonie bei Erwachsenen liegt bei 30-45%⁵, mit einer altersstandardisierten Prävalenz von 24% und 20% bei Männern und Frauen im Jahr 2015⁴. Die hohe Prävalenz von Bluthochdruck ist konsistent auf der ganzen Welt zu beobachten, unabhängig vom Einkommensstatus, d. h. die Prävalenz ist vergleichbar in Ländern mit niedrigem, mittlerem und hohem Einkommen⁵. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit der Hypertonie zu, mit einer Prävalenz von > 60% bei Menschen im Alter von > 60 Jahren⁵. Mit zunehmender Alterung der Bevölkerung, Bewegungsmangel und steigendem Körpergewicht wird die Prävalenz von Bluthochdruck weltweit weiter ansteigen. Schätzungen zufolge wird die Zahl der Menschen mit Bluthochdruck bis zum Jahr 2025 um 15-20% ansteigen und damit fast 1,5 Milliarden erreichen. Es gibt eine Fülle von Belegen dafür, dass eine Senkung des Blutdrucks die vorzeitige Morbidität und Mortalität erheblich reduzieren kann. Eine Reihe von bewährten, hochwirksamen und gut verträglichen Lebensstilmodifikationen sowie medikamentösen Behandlungsstrategien können diese Senkung des Blutdrucks erreichen⁴. Trotzdem sind die Blutdruckkontrollraten weltweit nach wie vor niedrig und in Europa bei weitem nicht zufriedenstellend. Tatsächlich werden bei < 50% der wegen arterieller Hypertonie behandelten Patient*innen systolische Praxisblutdruckwerte von < 140 mmHg erreicht^{5,6}. Folglich bleibt der Bluthochdruck die wichtigste vermeidbare Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle weltweit und auf unserem Kontinent⁴.

3.2 Definition und Klassifikation der Hypertonie

Angesichts der Bedeutung des Managements der arteriellen Hypertonie zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, wurden klinische Leitlinien erstellt, die Ärzt*innen bei der Diagnose und Therapie der arteriellen Hypertonie Handlungsempfehlungen geben. Während

viele medizinische Fachgesellschaften Hypertonie-Leitlinien formuliert haben, sind die Leitlinien des American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) von 2017 und die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)/Europäische Gesellschaft für Hypertonie (ESH) von 2018, weltweit anerkannt und gut etabliert.

Beide Leitlinien empfehlen nachdrücklich niedrigere Blutdruckziele für Hochrisikopatient*innen und legen einen ähnlichen Schwerpunkt auf die richtige Blutdruckmessung, Labor- und Diagnosetests, Lebensstil- und Verhaltensänderungen sowie die pharmakologische Behandlung. Trotz ihrer Ähnlichkeiten nehmen die beiden Leitlinien in mehreren Schlüsselbereichen eine unterschiedliche Position ein, allen voran eine unterschiedliche Definition der arteriellen Hypertonie. Tabelle 1 vergleicht die Blutdruckschwellenwerte beider Leitlinien. Die amerikanische Leitlinie (ACC/AHA) definiert eine arterielle Hypertonie bei einem systolischen und diastolischen Praxisblutdruck von $\geq 130/80$ mmHg und es wird empfohlen, den Blutdruck auf $< 130/80$ mmHg zu senken⁷.

Die 2018 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) zum Management der arteriellen Hypertonie, definieren die Hypertonie als systolischen Praxisblutdruckwert von ≥ 140 mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruckwert von ≥ 90 mmHg. Der Schwellenwert zur Definition einer arteriellen Hypertonie, ermittelt durch Praxisblutdruckmessungen, wurde somit im Gegensatz zu den amerikanischen Fachgesellschaften nicht gesenkt. Wie in Tabelle 2 dargestellt wird, empfehlen die ESC/ESH-Leitlinien von 2018, dass bei allen Patient*innen das erste Ziel der Behandlung eine Senkung des Blutdrucks auf $< 140/90$ mmHg sein sollte und sofern die Behandlung gut vertragen wird, sollten Blutdruckwerte von $130/80$ mmHg oder weniger bei den meisten angestrebt werden. Bei Patient*innen < 65 Jahren, wird empfohlen, dass der systolische Blutdruck bei den meisten Patient*innen auf einen Blutdruckbereich von $120-129$ mmHg gesenkt werden sollte. Bei älteren Patient*innen (≥ 65 Jahre) sollte ein systolischer Blutdruck von $130-139$ mmHg angestrebt werden. Ein diastolischer Zielblutdruckwert von < 80 mmHg sollte für alle hypertensiven Patient*innen, unabhängig von Alter, kardiovaskulärem Risiko und von Komorbiditäten, in Betracht gezogen werden⁴.

Tabelle 1: Vergleich der ACC/AHA- und ESC/ESH- Schwellenwerte für den Praxisblutdruck⁷

	ACC/AHA		ESC/ESH	
Definition Arterielle Hypertonie (mmHg)		≥ 130/80		≥ 140/90
Isolierte systolische Hypertonie (mmHg)				≥ 140/< 90
Nicht hypertone Blutdruckbereiche (mmHg)	Normal	< 120/80	Optimal	< 120/80
	Erhöht	120-129/> 80	Normal	120-129/80-84
				Hoch normal
Hypertonie-Einteilung (mmHg)	Stadium 1	130-139/80-90	Grad 1	140-159/90-99
	Stadium 2	≥ 140/90	Grad 2	160-179/100-109
			Grad 3	≥ 180/110
Altersspezifische Zielwerte (mmHg)	< 65 Jahre	< 130/80	< 65 Jahre	120-129/70-79
	≥ 65 Jahre	130/80	≥ 65 Jahre	130-139/70-79

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association Leitlinie 2017

ESC/ESH: Europäische Gesellschaft für Kardiologie/Europäische Gesellschaft für Hypertonie Leitlinie 2018

Tabelle 2: Empfohlene Behandlungszielblutdruckwerte gemäß den 2018 ESC/ESH-Leitlinien⁴

Empfehlung	Klasse	Evidenzgrad
Bei allen Patient*innen sollte das erste Behandlungsziel eine Blutdrucksenkung auf < 140/90 mmHg sein, sofern die Behandlung gut vertragen wird, sollten Blutdruckwerte von 130/80 mmHg oder weniger bei den meisten angestrebt werden.	I	A
Bei Patient*innen < 65 Jahren mit blutdrucksenkenden Medikamenten sollte ein systolischer Blutdruck von 120-129 mmHg bei den meisten Patient*innen angestrebt werden.	I	A
Für ältere Patient*innen (≥ 65 Jahre) mit blutdrucksenkender Medikation:		
- sollte ein systolischer Blutdruckwert von 130-139 mmHg angestrebt werden.	I	A
- engmaschiges Monitoring von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.	I	A
- Die Zielwerte werden für alle Patient*innen empfohlen, unabhängig vom kardiovaskulären Risiko und vorbestehender kardiovaskulären Erkrankungen.	I	A
Ein diastolischer Blutdruckwert von < 80 mmHg sollte für alle hypertensiven Patient*innen in Betracht gezogen werden, unabhängig vom bestehendem kardiovaskulärem Risiko und den Komorbiditäten.	IIa	B

Die in den Leitlinien angegebenen Blutdruckwerte basieren auf konventionellen Praxisblutdruckmessungen, welche in der Vergangenheit in der Regel mittels konventioneller auskultatorischer Blutdruckmessung mit einem herkömmlichen Stethoskop oder neuerdings durch oszillometrische halbautomatische oder vollautomatische Messgeräte erhoben werden. Der Praxisblutdruck (PBD) wird typischerweise von Ärzt*innen oder vom medizinischen Personal (Sprechstundenhilfe) während des Praxisbesuches durchgeführt.

Es gibt jedoch eine anhaltende Kontroverse und intensive Diskussion über die Unterschiede der PBD-Werte durch unterschiedliche Messmethoden und über eine mögliche Beeinflussung der Messwerte durch die An- oder Abwesenheit einer Person, z.B. von Ärzt*innen oder einer medizinischen Fachkraft, während der Blutdruckmessung⁸⁻¹⁸.

Die Tatsache, dass PBD-Messungen durch ärztliches Personal oder einer medizinischen Fachkraft zu einer Blutdruckreaktion mit höheren PBD-Werten aufgrund einer Alarmreaktion beitragen können¹⁹⁻²¹ ist ein wohlbekanntes Phänomen und wird als Weißkitteleffekt bezeichnet^{4,22}. Die Differenz zwischen höheren PBD-Werten und niedrigeren Blutdruckwerten außerhalb des Praxissetting wird zumindest teilweise²³ darauf zurückgeführt und damit auf den Einfluss einer beaufsichtigten bzw. unbeaufsichtigten PBD-Messung⁴.

Die Diskussion über die Unterschiede zwischen der beaufsichtigten automatisierten Praxisblutdruckmessung (bAutoPBD) und der unbeaufsichtigten automatisierten Praxisblutdruckmessung (uAutoPBD) wurde insbesondere durch die Ergebnisse der SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), die an 102 klinischen Standorten in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde, intensiviert. In SPRINT wurden die Endpunkte zwischen zwei Gruppen mit unterschiedlichem systolischem Zielblutdruckwert (< 140 mmHg oder < 120 mmHg) bei insgesamt > 9000 Patient*innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko als Studienziel verglichen (Patient*innen mit Diabetes oder vorangegangenen Schlaganfall wurden ausgeschlossen)⁸. In der intensiviert behandelten Gruppe (erreichter mittlerer systolischer Blutdruck 121 mmHg) kam es im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe (erreichter mittlerer systolischer Blutdruck 136 mmHg) zu einer Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse von 25% und einer Abnahme von 27% aller Todesursachen (keine signifikante Reduktion von Schlaganfall oder Myokardinfarkt)⁸. Erwähnenswert ist, dass die Studie aufgrund des sich abzeichnenden prognostischen Vorteils in der intensiviert behandelten Gruppe vorzeitig beendet wurde⁸. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der SPRINT-Studie wurden von zahlreichen Expert*innen in Frage gestellt, da die PBD-Werte in SPRINT mittels einer in der täglichen Praxis unüblichen, unbeaufsichtigten automatisierten Messtechnik erhoben wurden^{8,24}. In der Tat erscheint die in dieser Studie verwendete Methode zur Blutdruckmessung und ihre Anwendbarkeit in der täglichen klinischen Routine eher fraglich und wurde anhaltend kontrovers diskutiert^{4,9,25}. Eine uAutoPBD-Messung wurde in dieser Form in keiner der früheren randomisiert kontrollierten Studien, welche die Evidenzbasis für die Behandlung von Bluthochdruck bilden, verwendet²⁶. Demnach wurde in Frage gestellt ob diese randomisierte klinische Studie die im Studienziel untersuchte Frage nach einem optimalen Blutdruckzielwert valide beantworten kann⁴.

Vor diesem Hintergrund, verglichen zwei wichtige nachfolgende Untersuchungen von Filipovský et al.^{27,28} die uAutoPBD-Messung mit der auskultatorischen konventionellen Praxisblutdruckmessung (AuscPBD). Eine Studie wurde in einem auf Hypertonie spezialisiertem Gesundheitszentrum²⁷ durchgeführt, die andere fand an vier akademischen Hypertoniezentren²⁸ statt. In beiden Studien

fanden sich signifikante niedrigere Blutdruckwerte mit der uAutoPBD-Messung im Vergleich zur AuscPBD-Messung^{27,28}. In einer weiteren Studie wurde jedoch von Bauer et al.²⁵ dasselbe Messprotokoll wie in der SPRINT-Studie⁸ verwendet, allerdings in einem allgemeinmedizinischen Praxissetting. Im Gegensatz zu den Studien von Filipovský et al.^{27,28}, zeigte diese Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der uAutoPBD- und der AuscPBD-Messung.

3.3 Zielsetzung der Studie

Das primäre Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob sich signifikante Blutdruckunterschiede nachweisen lassen wenn der PBD bei Patient*innen mit arterieller Hypertonie im hausärztlichen Setting mit der bAutoPBD- oder mit der uAutoPBD-Messung erhoben wird. Ein weiteres Ziel war der Vergleich des PBD wenn er entweder mit der uAutoPBD- oder mittels AuscPBD-Messung bestimmt wird. Nachfolgend analysierten wir die möglichen Implikationen der unterschiedlichen Messmethoden für die Behandlung von Bluthochdruck basierend auf den Empfehlungen der 2018 ESC/ESH-Leitlinien zu den Praxiszielblutdruckwerten im Hypertoniemanagement⁴.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Wir führten eine prospektive Kohortenstudie (Single-Center-Studie) in einer großen Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin in Deutschland (Audorfer Gemeinschaftspraxis, Oberaudorf, Deutschland) durch. Die Audorfer Gemeinschaftspraxis behandelt etwa 10.000 Patient*innen pro Jahr und bietet ein breites Spektrum an präventiven, diagnostischen und therapeutischen Diensten an, mit besonderem Schwerpunkt auf chronischen Krankheiten, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Fettleibigkeit. Vier der in dieser Praxis tätigen Hausärzte*innen nahmen an der Durchführung der Studie teil. Während des Studienzeitraum von April 2018 bis Oktober 2018 wurden Patient*innen mit arterieller Hypertonie im Rahmen der täglichen medizinischen Routineuntersuchung zur Teilnahme an der Studie durch einen der vier Ärzt*innen eingeladen.

Es wurde von allen Studienteilnehmer*innen nach ausführlicher Aufklärung über den Inhalt der vorliegenden Studie, eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt. Nur Patient*innen mit ausdrücklicher Einverständniserklärung wurden inkludiert. Ihre persönlichen Daten waren nach den Vorschriften des Datenschutzgesetzes geschützt, die Pseudonymisierung zur

Analyse fand in Übereinstimmung mit der lokalen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) statt. Das Studienprotokoll stand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki von 1975 und wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Insgesamt wurden 133 konsekutive Patient*innen mit der Diagnose arterielle Hypertonie im Rahmen eines Routinebesuchs in der hausärztlichen Praxis, in die Studie aufgenommen. Alle Patient*innen waren seit mindestens einem Jahr an die allgemeinmedizinische Praxis mit regelmäßigen Visiten angebunden. Patient*innen mit hypertensiven Notfällen oder anderen schweren Krankheiten oder Notfallerkrankungen zum Zeitpunkt der Vorstellung, wurden ausgeschlossen.

4.2 Praxisblutdruckmessung

In Übereinstimmung mit einer früheren Untersuchung²⁵ sollte das Studienprotokoll die routinemäßig durchgeführten AuscPBD-Messungen, welche im Rahmen der regulären medizinischen Grundversorgung durch die teilnehmenden Allgemeinmediziner*innen durchgeführt wurden, nicht verändern. Daher lag die Anzahl der verwendeten AuscPBD-Messungen im Ermessen der Ärzt*innen (eine Messung bei der Mehrheit der Patient*innen). Alle Messungen wurden am Oberarm durchgeführt und hierbei kamen die folgenden Sphygomanometer zum Einsatz: OSO Kll, ERKA 2517 und BOSO Profitest.

Sowohl für die bAutoPBD- als auch für die uAutoPBD-Messungen haben wir das validierte Blutdruckmessgerät Mobil-O-Graph® NG (I.E.M GmbH, Stolberg, Deutschland)^{29,30} für Messungen am Oberarm verwendet. Während der automatisierten Praxisblutdruckmessungen (AutoPBD) mit dem Mobil-O-Graph, wurde der PBD dreimal im Intervall von 30 Sekunden gemessen. Für die statistische Analyse verwendeten wir den Mittelwert der drei Messungen. Alle Blutdruckmessgeräte wurden innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn kalibriert.

In Gruppe 1, welche 42 Patient*innen (Altersgruppe 34-89 Jahre, 54,8% Frauen und 45,2% Männer) umfasste, erfolgte die AutoPBD-Messung mit dem Mobil-O-Graph unter Verwendung einer Oberarmblutdruckmanschette der richtigen Größe.

Die bAutoPBD- und die uAutoPBD-Messung erfolgte nach folgendem Protokoll:

- 1 Die Patient*innen saßen mit der korrekt angebrachten Mobil-O-Graph-Blutdruckmanschette im Behandlungszimmer auf einem ergonomischen Untersuchungsstuhl mit Rücken- und Armstützen, mit flach auf dem Boden stehenden Füßen und ohne zu sprechen während einer Ruhepause von 5 Minuten.

- 2 Für die bAutoPBD-Messungen wurde das Geräteprogramm (drei serielle Messungen im 30 Sekunden Intervall) nach 5 Minuten Ruhezeit vom medizinischen Assistenzpersonal im Behandlungsraum durch Drücken der Start-Taste am Gerät vor dem*der Patient*in gestartet, während des gesamten Messintervalls blieb eine medizinische Fachkraft (Sprechstundenhilfe) als Aufsichtsperson anwesend.
- 3 Für die uAutoPBD-Messungen wurde ein zusätzlicher separater Personalraum benutzt, in dem ein Computer zur Fernsteuerung des Mobil-O-Graph-Gerätes per Bluetooth zur Verfügung stand. Zuerst wählte das medizinische Assistenzpersonal den*die Patient*in auf dem Computer aus, ging in den Behandlungsraum und aktivierte den PAir-Modus auf dem Mobil-O-Graph-Gerät. Der*die Patient*in saß im Behandlungsraum und die Mobil-O-Graph Manschette wurde wie oben beschrieben angelegt. Das gesamte medizinische Assistenzpersonal verließ den Raum. Im zusätzlichen Personalzimmer wurde nachdem der*die Patient*in 5 Minuten im Ruhezustand verbracht hatte, die Messreihe am Mobil-O-Graph-Gerät über den Bluetooth-Kommunikationsmodus am Computer gestartet.
- 4 Die individuellen bAutoPBD- und uAutoPBD-Messungen wurden in zufälliger Reihenfolge durch Münzwurf festgelegt und durchgeführt.

In Gruppe 2, bestehend aus 133 Patient*innen (Altersgruppe 32-93 Jahre, 62,4% Frauen und 37,6% Männer) führten die teilnehmenden Hausärzt*innen ihre routinemäßigen AuscPBD-Messungen im gewohnten Untersuchungsraum durch. Anschließend wurde der*die Patient*in in einen separaten Raum gebracht, um die uAutoPBD-Messungen mit dem Mobil-O-Graphen nach dem oben für Gruppe 1 beschriebenen Verfahren durchzuführen.

Die Unterschiede zwischen den bAutoPBD- und den uAutoPBD-Werten stellten den primären Endpunkt der Studie dar. Wir erwarteten einen maximalen Unterschied von 10 mmHg bei den systolischen Blutdruckwerten im ambulanten allgemeinmedizinischen Setting²⁵. Um eine statistischen Power von 80% zu erlangen, war eine Stichprobengröße von 34 erforderlich um diesen Unterschied mittels gepaartem t-Test zu detektieren. Dabei wurde eine Standardabweichung (SD) von 20 mmHg mit einem α -Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Wir erhöhten die Stichprobengröße auf 42 Patient*innen (Gruppe 1).

Des Weiteren verglichen wir in einer explorativen Datenanalyse die uAutoPBD-Werte mit den ärztlich gemessenen AuscPBD-Werten (133 Patient*innen, Gruppe 2).

Außerdem analysierten wir die Praxisblutdruckkontrollraten in Gruppe 2, entsprechend den Empfehlungen der ESC/ESH 2018 Leitlinien⁴. Wir untersuchten also den Prozentsatz der

Patient*innen, welche die allgemein empfohlenen systolischen und diastolischen Blutdruckzielwerte unter 140 und 80 mmHg erreichten. Weiterhin untersuchten wir den Anteil der Patient*innen, die den optimalen Zielblutdruckwert von unter 130 und unter 80 mmHg in der Personengruppe im Lebensalter unter 65 Jahren und ohne die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) erreichten. Schließlich bestimmten wir den Anteil der Patient*innen mit resistenter Hypertonie, definiert als systolische und/oder diastolische Praxisblutdrücke von ≥ 140 mmHg und/oder ≥ 90 mmHg unter einer Therapie mit einer Kombination aus mindestens drei Antihypertensiva der ersten Wahl unter Einschluss eines Diuretikums⁴.

4.3 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit der statistischen Software IBM SPSS Version 25, Armonk, NY: IBM Corp und GraphPad Prism Version 8 für Windows, GraphPad Software, La Jolla Kalifornien, USA durchgeführt. Numerische Daten werden als arithmetischer Mittelwert \pm SD oder als Verhältnis (prozentualer Anteil) dargestellt. Wir verglichen die Werte der PBD-Messungen beider Studien anhand eines gepaarten t-Test (Student'scher t-Test) mit zweiseitiger Testung. Als graphische Darstellungsmethode für den Vergleich der bAutoPBD- mit den uAutoPBD-Werten und der AuscPBD- mit den AutoPBD-Werten, verwendeten wir Bland-Altman-Diagramme. Bias (d.h. der Mittelwert der Differenzen) und die Übereinstimmungsgrenzen von 95% wurden aus der Bland-Altman-Analyse abgeleitet. Zusätzlich haben wir die Korrelationsanalysen nach Pearson angewandt um die Assoziation zwischen Variablen zu bewerten. Anschließend wurde eine schrittweise multivariate Regressionsanalyse durchgeführt; die abhängigen Variablen stellten die Unterschiede (Δ) der systolischen Praxisblutdruckwerte (SPBD) und der diastolischen Praxisblutdruckwerte (DPBD) dar. Zur Analyse der Kontrollraten gemäß den empfohlenen Praxiszielblutdruckwerten in den jüngsten europäischen Leitlinien, verwendeten wir den Pearson Chi-Quadrat-Test. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

5 Ergebnisse

Die demographischen und klinischen Merkmale der Patient*innen in Gruppe 1 (bAutoPBD- vs. uAutoPBD-Messung, 42 Patient*innen) und Gruppe 2 (AuscPBD- vs. uAutoPBD-Messung, 133 Patient*innen) werden in Tabelle 3 zusammengefasst. Das Durchschnittsalter in Gruppe 1 und Gruppe 2 betrug jeweils 71 und 72 Jahre, 54,8% und 62,4% der Patient*innen waren Frauen. Die häufigsten Begleiterkrankungen bei beiden Gruppen waren Dyslipidämie, Diabetes mellitus,

Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke und koronare Herzkrankheit. In beiden Gruppen wurden mehr als 90% der Patient*innen mit antihypertensiven Medikamenten behandelt, während die Minderheit (28,6%) davon nur mit einem Medikament behandelt wurde. Im Vergleich zu den Männern, waren die Frauen in Gruppe 1 im Mittel älter (73 ± 11 vs. 6 ± 14 Jahre, $p = 0,03$), dennoch zeigten sie einen ähnlichen SPBD-Wert ($130,7 \pm 15,3$ vs. $132,8 \pm 13,7$ mmHg, $p = 0,64$) und DPBD-Wert ($80,8 \pm 11,1$ vs. $85,6 \pm 10,6$ mmHg, $p = 0,17$). In Gruppe 2 war die Altersverteilung bei Männern und Frauen ähnlich (72 ± 12 vs. 69 ± 10 Jahre, $p = 0,14$) und sie zeigten einen ähnlichen SPBD-Wert ($139,9 \pm 16,9$ vs. $138,9 \pm 16,1$ mmHg, $p = 0,74$) und DPBD-Wert ($82,4 \pm 11,4$ vs. $85,4 \pm 11,4$ mmHg, $p = 0,15$).

5.1 Gruppe 1: beaufsichtigte automatisierte Praxisblutdruckmessung vs. unbeaufsichtigte automatisierte Praxisblutdruckmessung

Bei den bAutoPBD- und uAutoPBD-Messungen unterschieden sich die durchschnittlichen SPBD-Werte ($131,7 \pm 14,1$ mmHg vs. $131,6 \pm 15,2$ mmHg, $p = 0,84$) und die durchschnittlichen DPBD-Werte ($83,4 \pm 10,8$ mmHg vs. $82,4$ mmHg, $p = 0,05$) nicht signifikant. Die Werte der PBD-Messungen der Patient*innen sind in Abb. 1a dargestellt. Der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Messmethoden zeigte eine hochsignifikante positive Korrelation sowohl für den SPBD ($r = 0,93$, $p < 0,001$) als auch für den DPBD ($r = 0,96$, $p < 0,0001$, vgl. Tabelle 4).

Der Unterschied der SPBD-Werte zwischen bAutoPBD und uAutoPBD (Δ SPBD, $0,1 \pm 5,7$ mmHg) korrelierte signifikant mit uAutoSPBD. Dabei wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,38$ ($p < 0,0001$) berechnet. Δ SPBD korrelierte nicht signifikant mit Alter oder Geschlecht der Patient*innen. Bei Männern und Frauen waren Δ SPBD ($0,2 \pm 6,6$ und $0,5 \pm 4,5$ mmHg, $p = 0,7$) ähnlich. In einer schrittweisen multivariaten Analyse unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht in das Modell, blieb Δ SPBD unabhängig mit uAutoSPBD korreliert (Regressionskoeffizient $\beta = 0,1$, $p = 0,02$).

Der Unterschied der DPBD-Werte zwischen bAutoPBD und uAutoPBD (Δ DPBD, $0,9 \pm 3,2$ mmHg), war weder mit Alter, Geschlecht noch mit uAutoDPBD oder bAutoDPBD korreliert. Auch Δ DPBD war bei Männern und Frauen vergleichbar ($2,4 \pm 2,1$ mmHg und $2,7 \pm 2,2$ mmHg, $p = 0,6$).

Mittels Bland-Altman-Plot werden in Abb. 2a die kleinen interindividuellen Unterschiede zwischen den beaufsichtigten und unbeaufsichtigten automatisierten SPBD- und DPBD-Werten

veranschaulicht. Die Übereinstimmungsgrenzen lagen im Bereich -10,8 mmHg bis 11,1 mmHg für den SPBD und -5,2 mmHg bis 7,1 mmHg für den DPBD.

5.1 Gruppe 2: auskultatorische Praxisblutdruckmessung vs. unbeaufsichtigte automatisierte Praxisblutdruckmessung

Im Vergleich zwischen der AuscPBD- und der uAutoPBD-Messung beobachteten wir deutliche Unterschiede. Diese zeigten sich sowohl für den SPBD ($149,4 \pm 20,1$ vs. $129,5 \pm 15,8$ mmHg, $p < 0,0001$) als auch für den DPBD ($85,4 \pm 12,1$ vs. $81,6 \pm 12,3$ mmHg, $p < 0,0001$), wie in Abb. 1b dargestellt. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen den Beobachtungen beider Messmethoden sowohl für den SPBD ($r = 0,69$, $p < 0,0001$; vgl. Tabelle 4) als auch für den DPBD ($r = 0,73$, $p < 0,0001$; vgl. Tabelle 4) ermittelt.

Der Unterschied der SPBD-Werte zwischen AuscPBD und uAutoPBD (Δ SPBD, $19,9 \pm 14,8$ mmHg) war mit dem AuscSPBD positiv korreliert ($r = 0,63$, $p < 0,0001$). Hingegen ergab sich für Alter ($r = 0,13$, $p = 0,14$) und Geschlecht ($r = 0,01$, $p = 0,90$) keine signifikante Korrelation. Bei Frauen und Männern war Δ SPBD ähnlich ($19,7 \pm 13,3$ und $19,9 \pm 15,7$ mmHg, $p = 0,91$).

Der Unterschied der DPBD-Werte zwischen AuscPBD und uAutoPBD (Δ DPBD, $3,9 \pm 8,9$ mmHg) war mit AuscPBD positiv korreliert ($r = 0,34$, $p < 0,0001$) und mit uAutoPBD negativ korreliert ($r = -0,39$, $p < 0,0001$), jedoch fand sich keine Korrelation mit Alter ($r = 0,03$, $p = 0,75$) oder Geschlecht ($r = 0,15$, $p = 0,08$). Δ DPBD war bei Frauen niedriger als bei Männern, dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($2,1 \pm 8,5$ und $4,9 \pm 9,0$ mmHg, $p = 0,08$).

In einer schrittweisen multivariaten Analyse, die Alter und Geschlecht in das Modell einbezog, blieb Δ SPBD unabhängig mit AuscSPBD ($\beta = 1,00$, $p < 0,0001$) und Δ DPBD unabhängig mit AuscDPBD ($\beta = 0,3$, $p < 0,0001$) korreliert.

Die entsprechenden Bland-Altman-Diagramme veranschaulichen in Abb. 2b die interindividuelle Variabilität zwischen AuscPBD und uAutoPBD sowohl für den SPBD als auch für den DPBD. Die Bereiche der Übereinstimmungsgrenzen waren groß und lagen im Bereich zwischen -9,2 und 48,8 mmHg für den SPBD und -13,6 und 21,2 mmHg für den DPBD.

In einer weiteren Analyse bewerteten wir in der Gruppe 2 die erreichten PBD-Zielwerte, entsprechend den Empfehlungen der ESC/ESH 2018 Leitlinien. Unter Berücksichtigung der AuscPBD-Messungen, waren bei 27 Patient*innen (20,3%) die beobachteten Werte unterhalb des allgemein empfohlenem Zielwert von systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 80 mmHg,

während 5 von 38 Patient*innen (13,2%) dieser Gruppe die empfohlenen optimalen Zielwerte von < 130 und < 80 mmHg erreichten (vgl. Abb. 3). Eine resistente Hypertonie wurde bei 13 Patient*innen (9,8%, vgl. Abb. 3) beobachtet.

Im Gegensatz dazu erreichten bei Betrachtung der uAutoPBD-Messungen, 61 Patient*innen (45,9%) Werte unter 140/80 mmHg und 11 Patient*innen (28,9%) Werte unter 130/80 mmHg, bei 5 Patient*innen (3,8%) wurde eine resistente Hypertonie diagnostiziert (vgl. Abb. 3). Somit waren die erreichten Kontrollraten der Hypertonie basierend auf den AuscPBD-Messungen signifikant niedriger, während der Prozentsatz der Patient*innen mit resistenter Hypertonie höher war (vgl. Abb. 3, $p < 0,0001$).

Tabelle 3: Demographische und klinische Charakteristika der Patient*innen

	Gruppe 1 (n= 42)	Gruppe 2 (n=133)
Frauen	23 (54,8%)	83 (62,4%)
Männer	19 (45,2%)	50 (37,6%)
Alter (Jahre)	71 (34-89)	72 (32-93)
Body mass index (kg/m ²)	29,0 ± 5,8	28,6 ± 4,9
Begleiterkrankungen		
Diabetes mellitus	7 (16,7%)	30 (22,6%)
Dyslipidämie	28 (66,7%)	86 (66,9%)
Apoplex/ Transiente ischämische Attacke	8 (19,0%)	15 (11,3%)
Koronare Herzerkrankung	6 (14,3%)	20 (15,0%)
Chronische Herzinsuffizienz	4 (9,5%)	10 (7,5%)
Vorhofflimmern	3 (7,1%)	11 (8,3%)
Chronische Niereninsuffizienz	3 (7,1%)	7 (5,3%)
Antihypertensive Medikation		
Anzahl Antihypertensiva	2 (0-4)	2 (0-5)
Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitor	14 (33,3%)	45 (33,8%)
Angiotensin Rezeptor Blocker	19 (45,2%)	59 (44,4%)
Beta-Blocker	14 (33,3%)	54 (40,6%)
Kalziumkanalblocker	18 (42,9%)	48 (36,1%)
Aldosteron Rezeptor Blocker	0	2 (2,3%)
Thiazid-/Thiazid-ähnliche Diuretika	12 (28,6%)	39 (29,3%)
Schleifendiuretika	6 (14,3%)	12 (9%)
Andere Antihypertensiva	2 (4,8%)	4 (3,0%)
Keine antihypertensive Therapie	4 (9,5%)	10 (7,5%)
Antihypertensive Monotherapie	12 (28,6%)	38 (28,6%)
Antihypertensive Doppeltherapie	13 (31,0%)	38 (28,6%)
Antihypertensive Tripeltherapie	8 (19,0%)	33 (24,8%)
Antihypertensive Quadrupeltherapie	5 (11,9%)	12 (9,0%)
Antihypertensive Quintupeltherapie	0	2 (1,5%)
Numerische Daten werden als Mittelwert und Prozentsatz dargestellt, andere als Median und Spannweite.		

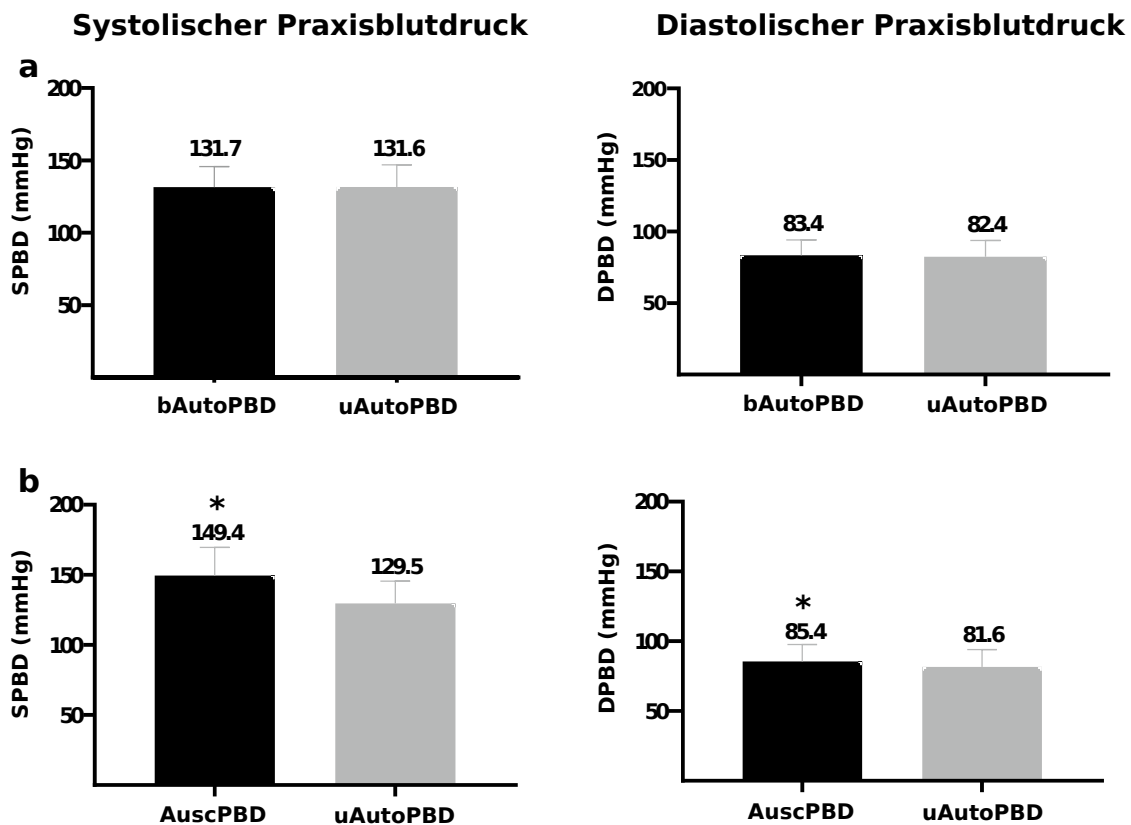


Abbildung 1: Systolische Praxisblutdruck- (SPBD) und diastolische Praxisblutdruckwerte (DPBD) bei unterschiedlichen Messmethoden.

a: SPBD- und DPBD-Werte der beaufsichtigt automatisierten und der unbeaufsichtigt automatisierten Messungen in Gruppe 1 (n = 42).

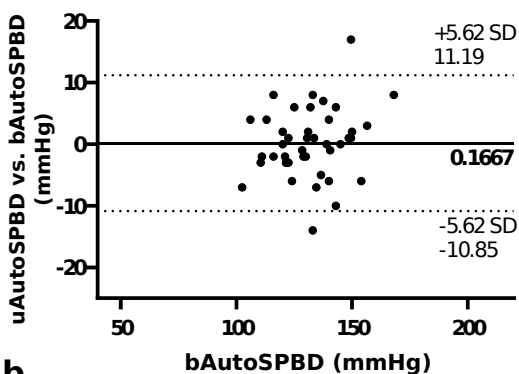
b: SPBD- und DPBD-Werte der konventionell auskultatorischen und der unbeaufsichtigt automatisierten Messungen in Gruppe 2 (n = 133). * $p < 0,0001$ im Vergleich zur Abbildungsgruppe.

Tabelle 4: Vergleich zwischen bAutoPBD vs. uAutoPBD in Gruppe 1 und AuscPBD vs. uAutoPBD in Gruppe 2

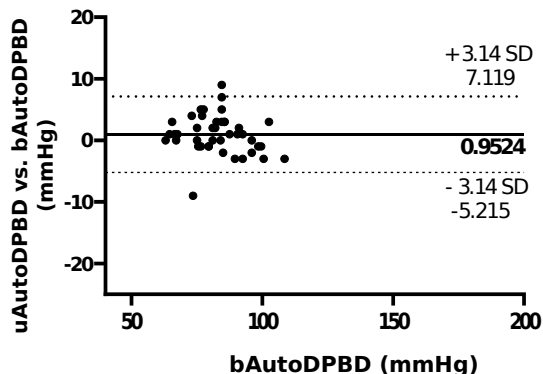
Blutdruckmess- methode	Systolischer PBD				Diastolischer PBD			
	mmHg	Gepaarter t-Test	Bland- Altman Übereinstim- mungsgrenzen	Korrelations- analyse	mmHg	Gepaarter t-Test	Bland- Altman Übereinstim- mungsgrenzen	Korrelations- analyse
Gruppe 1 (n = 42)								
bAutoPBD	131,7 ± 14,1				83,4 ± 10,8			
uAutoPBD	131,6 ± 15,2				82,4 ± 11,3			
uAutoPBD vs. bAutoPBD	Bias, -0,1	p = 0,84	-11,1 bis 10,8	r = 0,93; p < 0,0001	Bias, -0,9	p = 0,05	-5,2 bis 7,1	r = 0,96; p < 0,0001
Gruppe 2 (n = 133)								
AuscPBD	149,4 ± 20,1				85,4 ± 12,1			
uAutoPBD	129,5 ± 15,8				81,6 ± 12,3			
AuscPBD vs. uAutoPBD	Bias, 19,8	p < 0,0001	-9,2 bis 48,8	r = 0,69; p < 0,0001	Bias, 3,8	p < 0,0001	-13,6 bis 21,2	r = 0,73; p < 0,0001

PBD, Praxisblutdruck. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch den gepaarten Student t-Test analysiert. Bias (d.h. der Mittelwert der Differenzen) und die Übereinstimmungsgrenzen von 95% wurden aus der Bland-Altman-Analyse abgeleitet. r entspricht dem Pearson Korrelationskoeffizient. p < 0,05 wird als signifikant angenommen.

a **Systolischer Praxisblutdruck**



Diastolischer Praxisblutdruck



b

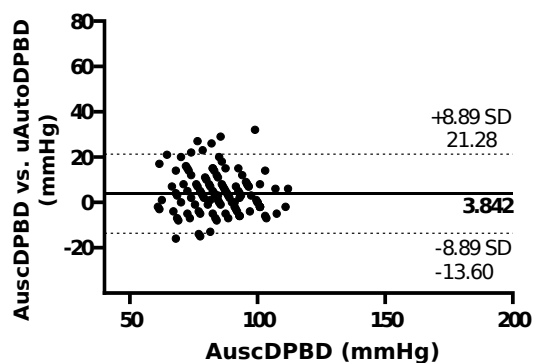
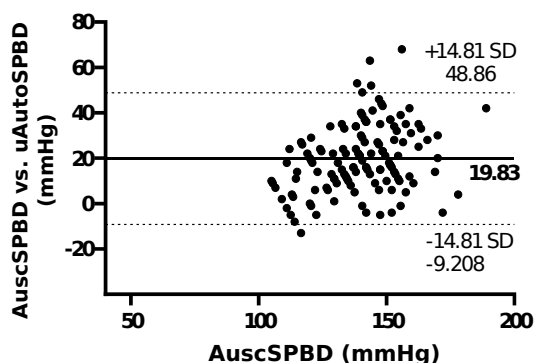


Abbildung 2: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der unterschiedlichen Messmethoden.
a: Vergleich zwischen systolischen Praxisblutdruckwerten (SPBD) und diastolischen Praxisblutdruckwerten (DPBD) der beaufsichtigten automatisierten vs. unbeaufsichtigten automatisierten Messungen der Gruppe 1 (n = 42).
b: Vergleich zwischen SPBD- und DPBD-Werten der auskultatorischen und der unbeaufsichtigten automatisierten Messungen in Gruppe 2 (n = 133).
Die durchgehende Linie entspricht dem Mittelwert der Differenzen; die gestrichelten Linien zeigen den 95% Übereinstimmungsbereich.

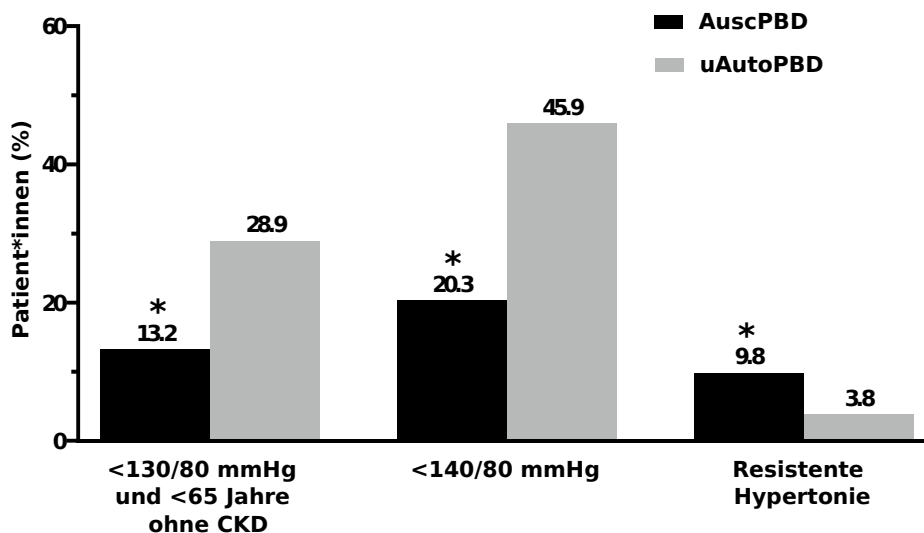


Abbildung 3: Prozentualer Anteil der Patient*innen in Gruppe 2, die eine Blutdruckkontrolle erreichen oder eine resistente Hypertonie aufweisen. PBD, Praxisblutdruck; CKD, chronische Nierenerkrankung. * $p < 0,0001$ vs. andere Gruppe im Panel (Pearson's Chi-Quadrat-Test).

6 Diskussion und Schlussfolgerung

Die jüngsten 2018 ESC/ESH-Leitlinien ermutigen, im Gegensatz zu dem seit langem bewährten Ansatz, sich für die Diagnose von Bluthochdruck nur auf den Praxisblutdruck zu stützen, die zusätzliche Verwendung der „out-of-office“ Blutdruckmessung für die Diagnosestellung und Behandlung von Bluthochdruck. Die Leitlinien empfehlen daher erstmals, die Diagnose der Hypertonie auf wiederholte PBD-Messungen oder „out-of-office“ 24-Stunden-Blutdruckmessungen und/oder häusliche Blutdruck-Selbstmessungen zu stützen, sofern diese logistisch und wirtschaftlich durchführbar seien⁴. Unter anderem stellt der bekannte Weißkitteleffekt wohl eine bedeutende Einschränkung der PBD-Messung dar^{1,21}.

Der Begriff Weißkittelhypertonie wurde ursprünglich nur für unbehandelte Patient*innen mit arterieller Hypertonie definiert. Aktuell wird er auch verwendet, um Diskrepanzen zwischen dem PBD und der „out of office“- Blutdruckmessung bei Patient*innen die wegen Bluthochdruck behandelt werden, zu beschreiben⁴.

Es ist bekannt, dass die Weißkittelhypertonie bei bis zu 30-40% der Patient*innen (> 50% bei den sehr alten Patient*innen) vorhanden sein kann, die Prävalenz ist bei Frauen, Nichtrauchern und mit zunehmendem Alter höher^{31,32}. Viele Studien legen jedoch nahe, dass der Weißkitteleffekt reduziert

oder sogar eliminiert werden kann durch automatisierte Mehrfach-PBD-Messungen und insbesondere wenn kein ärztliches Personal, keine Krankenpflegeperson bzw. Sprechstundenhilfe an der Blutdruckmessung beteiligt ist, d.h. im Rahmen einer unbeaufsichtigten automatisierten Praxisblutdruckmessung^{15-17,31,32}. Eine wichtige Studie berichtete zuvor über das Potential, niedrigere Praxisblutdruckwerte durch uAutoPBD-Messungen zu detektieren²⁷. In dieser Single-Center-Studie von Filipovský et al.²⁷ ergaben sich durch uAutoPBD signifikant niedrigere systolische (-15,0 mmHg) und diastolische (-8,0 mmHg) Blutdruckwerte im Vergleich zur AuscPBD-Messung. Unsere Ergebnisse stimmen daher mit dieser Studie überein, obwohl unsere Daten durch vier teilnehmende Ärzt*innen in einer großen Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin ermittelt wurden, während die vorherige Studie mit drei teilnehmenden Ärzt*innen in einer auf Bluthochdruck spezialisierten Klinik durchgeführt wurde²⁷. In einer anschließenden multizentrischen Studie mit 172 Patient*innen zeigten die Autor*innen eine kleinere, jedoch immer noch statistisch signifikante Differenz von 8,5 mmHg und 3,0 mmHg zwischen systolischen und diastolischen AuscPBD- und uAutoPBD-Werten²⁸. In den früheren Studien allerdings, welche einen Unterschied der systolischen und diastolischen Werte von 15/8 mmHg detektierten, wurden die uAutoPBD-Messungen nach einer Ruhezeit von 5 Minuten durchgeführt, während in der neueren Studie die Durchführung der uAutoPBD-Messungen nach nur kurzer Ruhezeit (ca. eine Minute) erfolgte. Dies unterstreicht die Bedeutung der Ruhezeit vor den Messungen selbst bei Messungen des Praxisblutdruckes in einem separaten Raum³³. Nichtsdestotrotz stehen die jüngst publizierten Daten anderer Autor*innen^{27,28,33} und unsere aktuellen Ergebnisse im Widerspruch zu den Ergebnissen einer deutschen Studie von Bauer et al. unter Beteiligung von vier allgemeinmedizinischen Praxen²⁵. In dieser Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied der Praxisblutdruckwerte bei 107 Patient*innen zwischen den AuscPBD- und den uAutoPBD-Messungen. Sowohl in unserer Studie, als auch in der Studie von Bauer et al.²⁵ fanden die AuscPBD-Messungen unmittelbar vor den uAutoPBD-Messungen statt.

In der letztgenannten Studie war jedoch dieselbe Person, welche die konventionelle PBD-Messung durchführte, auch für die automatisierte Messung verantwortlich und wurde im Umgang mit dem Gerät (d.h. dem Omron 907 BP-Monitor) und dem Aufzeichnen der uAutoPBD-Messungen geschult. Dies könnte die ärztlich durchgeführte auskultatorische Messung beeinflusst haben und somit zu den unterschiedlichen Ergebnissen im Vergleich zu unserer Untersuchung beigetragen haben. Im Gegensatz dazu waren in unserer Studie die Ärzt*innen, welche die auskultatorischen Blutdruckmessungen durchgeführt haben, nicht an den automatisierten Praxisblutdruckmessungen involviert. Letztere wurden ausschließlich von nicht ärztlichem medizinischen Personal der

allgemeinmedizinischen Praxis durchgeführt. Unser Vorgehen, mögliche Interferenzen auf die konventionelle Praxisblutdruckmessung durch Allgemeinmediziner*innen zu verhindern, spiegelt wahrscheinlich eher die routinemäßige Erfassung des Praxisblutdruck durch Hausärzt*innen im klinischen Alltag wieder. Die potentiellen Auswirkungen auf das Blutdruckmanagement durch die Anwendung unterschiedlicher Messmethoden wird durch unsere Daten über die erreichten Praxisblutdruck-Zielwerte und den unterschiedlichen Prozentsatz der Patient*innen mit resistenter Hypertonie hervorgehoben. Daher waren die Raten der erreichten Blutdruckzielwerte signifikant höher und der Prozentsatz der Patient*innen mit therapieresistenter Hypertonie signifikant niedriger wenn nur die uAutoPBD-Messungen in Betracht gezogen wurden.

Es erscheint angebracht, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass wir parallel zu einer früheren Studie²⁷ einen ausgeprägten Unterschied zwischen den AuscPBD- und den uAutoPBD-Messungen detektierten, während in anderen neueren Studien kleinere Unterschiede beobachtet wurden^{28,34}. Nichtsdestotrotz sind unsere Daten mit einer neueren Metaanalyse kompatibel, welche eine beträchtliche gepoolte mittlere Differenz von +14,5 mmHg bei der konventionellen AuscPBD-Messung im Vergleich zur AutoPBD-Messung zeigte¹⁵. Die Erkenntnis darüber, dass AuscPBD-Messungen im Allgemeinen höhere PBD-Werte ergeben als automatisierte Bestimmungen des PBD, scheint gut etabliert zu sein^{11,15}, was wie gezeigt wurde, einen wesentlichen Einfluss auf die Behandlung von Bluthochdruck haben kann. Darüber hinaus sind die Ergebnisse unserer Studie im hausärztlichen Setting in Übereinstimmung mit einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse, die zeigt, dass bei Verwendung desselben Messprotokolls und Gerätes ähnliche PBD-Werte zwischen der bAutoPBD- und der uAutoPBD-Messung erhoben werden¹¹. Allerdings sind einige Limitationen unserer Studie zu beachten. Obwohl unsere Studie in einer großen allgemeinmedizinischen Praxis mit vier teilnehmenden Ärzt*innen stattfand, handelt es sich dennoch nur um eine Single-Center-Studie unter Einbeziehung einer kleinen Anzahl an Patient*innen. Daher hätte eine multizentrische Studie mit Einschluss vieler Patient*innen die Validität unserer Ergebnisse erhöht. Außerdem haben wir keine mehrfachen Visiten für die Praxisblutdruckbestimmungen wie von Filipofský et al.²⁷ berichtet, durchgeführt. Dies ist als weitere Limitation anzusehen, da wiederholte Visiten eine bessere Aussage über die Reproduzierbarkeit und über die potenziellen Auswirkungen von Unterschieden zwischen den PBD-Messungen ermöglichen, insbesondere hinsichtlich des Weißkittleffekts im Rahmen der AuscPBD-Messung. Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Studie ist die fehlende Standardisierung der AuscPBD-Messungen in Gruppe 2. Die Rationale dafür basierte auf unserer Absicht, nicht in die Routineabläufe der teilnehmenden Hausärzt*innen einzugreifen²⁵. Daher sollte die Durchführung der AuscPBD-Messungen durch die

Allgemeinmediziner*innen deren klinische Routinepraxis widerspiegeln. Basierend auf unserer Absicht, kam es zu einer Verzerrung durch den Vergleich der nicht standardisierten AuscPBD- mit den sehr gut standardisierten uAutoPBD-Messungen in Gruppe 2. Daher hat möglicherweise nicht nur der potentielle Weißkitteleffekt durch die ärztliche Anwesenheit, sondern auch die weniger stringente Methodik während der Durchführung der AuscPBD-Messungen zu höheren ärztlich gemessenen PBD-Werten beigetragen. Erstens war die Anzahl der durchgeführten AuscPBD-Messungen in der Mehrzahl der Fälle nur eine und nicht drei, wie in den europäischen Leitlinie empfohlen⁴. Zweitens könnten weitere wichtige Faktoren wie die Empfehlung, Patient*innen fünf Minuten lang in ruhiger Umgebung sitzend zu untersuchen, bevor mit den PBD-Messungen begonnen wird, ebenfalls nicht zutreffend gewesen sein. Dies könnte ebenfalls zu höheren AuscPBD-Werten wie in Gruppe 2 beobachtet, beigetragen haben. Diese Limitation der AuscPBD-Messungen scheint besonders relevant zu sein, da ein großer Teil der Weltbevölkerung insgesamt nur wenige (weniger als fünf) Minuten mit ihren Hausärzt*innen während ihrer Praxisbesuche verbringt³⁵.

Neben dem neuen Konzept, welches in den ESC/ESH-Leitlinien 2018⁴ eine breitere Anwendung der „out-of-office“ Blutdruckmessungen (Selbstmessungen, 24-Stunden-Blutdruckmessungen) unterstützt, sollte daher, wie vorgeschlagen^{11,15}, der sorgfältige Einsatz automatisierter Messungen - und aus praktischen Gründen möglicherweise unter beaufsichtigten Bedingungen - die bevorzugte Methode für die PBD-Überwachung in der klinischen Routine sein. Diese Aspekte sind in den jüngsten Konsensusempfehlungen der ESH unter Beteiligung eines großen internationalen Expertenpanels aufgeführt³⁶. Dabei werden die wesentlichen Empfehlungen zur Durchführung und Interpretation der Praxisblutdruckmessung, der 24-Stunden-Blutdruckmessung und der häuslichen Blutdruckselbstmessung zusammengefasst. Die „out-of-office“ Blutdruckmessungen sind unverzichtbar zur Detektion der Weißkittelhypertonie oder einer maskierten Hypertonie. Die häusliche Blutdruckmessung wird als die beste Methode zur langzeitlichen Überwachung der Patient*innen mit arterieller Hypertonie angesehen. Diese Sichtweise wird insbesondere auch in Anbetracht der aktuellen Covid-19-Pandemie untermauert vor dem Hintergrund der Empfehlung, im Sinne des Patientenschutzes, nicht erforderliche persönliche Kontakte in medizinischen Einrichtungen zu reduzieren. Deshalb gewinnt die häusliche Blutdruckmessung bei den darin gut geschulten Patient*innen noch mehr an Bedeutung für die Diagnosestellung und Behandlung der arteriellen Hypertonie.

7 Einhaltung ethischer Standards

Interessenskonflikte: Es gab keine Interessenkonflikte bei den Autor*innen.

Ethische Anerkennung: Das Studien-Protokoll stand im Einklang mit der Helsinki-Erklärung und von der Ethikkommission der Charité gebilligt.

Einverständniserklärung: Von allen Studienteilnehmer*innen wurde vor Aufnahme in die Studie eine Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung eingeholt.

8 Literaturverzeichnis

1. Zhou, B., Bentham, J., Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G. & Cowan, M. J. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet* **389**, 37–55 (2017).
2. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., AlMazroa, M. A., Amann, M., Anderson, H. R. & Andrews, K. G. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *The Lancet* **380**, 2224–2260 (2012).
3. Law, M. R., Morris, J. K. & Wald, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* **338**, b1665 (2009).
4. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M. & Burnier, M. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* **36**, 1953–2041 (2018).
5. Chow, C. K., Teo, K. K., Rangarajan, S., Islam, S., Gupta, R., Avezum, A., Bahonar, A., Chifamba, J., Dagenais, G. & Diaz, R. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* **310**, 959–968 (2013).
6. Banegas, J. R., López-García, E., Dallongeville, J., Guallar, E., Halcox, J. P., Borghi, C., Massó-González, E. L., Jiménez, F. J., Perk, J. & Steg, P. G. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* **32**, 2143–2152 (2011).
7. Sharma, G., S. Ram, C. V. & Yang, E. Comparison of the ACC/AHA and ESC/ESH Hypertension Guidelines. *J Am Coll Cardiol* (2019).
8. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* **373**, 2103–2116 (2015).

9. Lüscher, T. F., Kjeldsen, S. E., Mancia, G. & Papademetriou, V. From ‘essential’ hypertension to intensive blood pressure lowering: the pros and cons of lower target values. *Eur Heart J* **38**, 3258–3271 (2017).
10. Stergiou, G. S., Kyriakoulis, K. G. & Kollias, A. Office blood pressure measurement types: different methodology—different clinical conclusions. *J Clin Hypertens* **20**, 1683–1685 (2018).
11. Kollias, A., Stambolliu, E., Kyriakoulis, K. G., Gravvani, A. & Stergiou, G. S. Unattended versus attended automated office blood pressure: systematic review and meta-analysis of studies using the same methodology for both methods. *J Clin Hypertens* **21**, 148–155 (2019).
12. Nasothimiou, E. G., Tzamouranis, D., Rarra, V., Roussias, L. & Stergiou, G. S. Diagnostic accuracy of home vs. ambulatory blood pressure monitoring in untreated and treated hypertension. *Hypertens Res* **35**, 750–755 (2012).
13. Quer, G., Nikzad, N., Chieh, A., Normand, A., Vegreville, M. & Topol, E. J. Home monitoring of blood pressure: short-term changes during serial measurements for 56398 subjects. *IEEE J Biomed Health Inf* **22**, 1691–1698 (2018).
14. Kjeldsen, S. E. & Mancia, G. Unattended automated office vs. ambulatory blood pressure in people with high cardiovascular risk. *J Hypertens* **37**, 6–8 (2019).
15. Roerecke, M., Kaczorowski, J. & Myers, M. G. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* **179**, 351–362 (2019).
16. Myers, M. G. & Parati, G. Self-measurement of blood pressure in the office and at home. *J Hypertens* **21**, 2223–2225 (2003).
17. Parati, G., Pomidossi, G., Casadei, R. & Mancia, G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension* **7**, 597–601 (1985).
18. Myers, M. G., Godwin, M., Dawes, M., Kiss, A., Tobe, S. W. & Grant, F. C. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ* **342**, d286 (2011).

19. Mancia, G., Bombelli, M., Cuspidi, C., Facchetti, R. & Grassi, G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension* **70**, 668–675 (2017).
20. Mancia, G., Parati, G., Pomidossi, G., Grassi, G., Casadei, R. & Zanchetti, A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* **9**, 209–215 (1987).
21. Franklin, S. S., Thijs, L., Asayama, K., Li, Y., Hansen, T. W. & Boggia, J. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* **68**, 2033–2043 (2016).
22. Mancia, G. & Zanchetti, A. Editors' Corner: White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do. *J Hypertens*. **14**, 1049–1052 (1996).
23. Parati, G., Omboni, S., Staessen, J., Thijs, L., Fagard, R. & Ulian, L. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. *J Hypertens* **16**, 23–29 (1998).
24. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A. & Jones, D. W. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* **71**, 1269–1324 (2018).
25. Bauer, F., Seibert, F. S., Rohn, B., Bauer, K. A., Rolshoven, E. & Babel, N. Attended versus unattended blood pressure measurement in a real life setting. *Hypertension* **71**, 243–249 (2018).
26. Kjeldsen, S. E., Lund-Johansen, P., Nilsson, P. M. & Mancia, G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension* **67**, 808–812 (2016).
27. Filipovský, J., Seidlerová, J., Kratochvíl, Z., Karnosová, P., Hronová, M. & Mayer, O. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* **25**, 228–234 (2016).

28. Filipovský, J., Seidlerová, J., Ceral, J., Vysočanová, P., Špác, J. & Souček, M. A multicentre study on unattended automated office blood pressure measurement in treated hypertensive patients. *Blood Press* **27**, 188–193 (2018).
29. Wei, W., Tölle, M., Zidek, W. & Giet, M. Validation of the mobil-O-Graph: 24h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* **15**, 225–228 (2010).
30. Weiss, W., Gohlisch, C., Harsch-Gladisch, C., Tölle, M., Zidek, W. & Giet, M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* **17**, 128–131 (2012).
31. Brinker, S., Pandey, A., Ayers, C., Price, A., Raheja, P. & Arbique, D. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* **63**, 834–835 (2014).
32. James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C. & Handler, J. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* **311**, 507–520 (2014).
33. Handler, J. The importance of accurate blood pressure measurement. *Perm J* **13**, 51–54 (2009).
34. Andreadis, E. A., Geladari, C. V., Angelopoulos, E. T., Savva, F. S., Georgantoni, A. I. & Papademetriou, V. Attended and unattended automated office blood pressure measurements have better agreement with ambulatory monitoring than conventional office readings. *J Am Heart Assoc* **7**, e008994 (2018).
35. Irving, G., Neves, A. L., Dambha-Miller, H., Oishi, A., Tagashira, H. & Verho, A. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open* **7**, e017902 (2017).
36. Stergiou, G. S., Palatini, P., Parati, G., O'Brien, E., Januszewicz, A., Lurbe, E., Persu, A., Mancia, G. & Kreutz, R. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* Epub ahead of print (2021).

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Julia Höller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Messmethoden auf die Praxisblutdruckmessung und Management von Bluthochdruck in der Praxis für Allgemeinmedizin“ („The Impact of Measurement Methods on Office Blood Pressure and Management of Hypertension in General Practice“), 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 Autor*innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem*der Erstbetreuer*in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Rosenheim, den 30.06.2021

Julia Höller

10 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Ich, Julia Höller, geboren in Zevio (Verona, Italien), habe den folgenden Anteil an der Publikation:

Julia Höller, Linda Elizabeth Villagomez Fuentes, Klaus Matthias, Reinhold Kreutz: The Impact of Measurement Methods on Office Blood Pressure and Management of Hypertension in General Practice. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019 Dec;26(6):483-491.

Die Studie wurde von Prof. Dr. med Reinhold Kreutz, Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, konzipiert und durch Frau Julia Höller federführend durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte unter ihrer Anleitung durch die Ärzte*innen der Audorfer Gemeinschaftspraxis, Oberaudorf, Deutschland.

Die Vorbereitung der Daten zur statistischen Auswertung wurde durch Julia Höller ausgeführt. Die Auswertung der Daten wurde gemeinsam durch Frau Julia Höller und Frau Linda Elizabeth Villagomez Fuentes unter Anleitung von Professor Reinhold Kreutz durchgeführt. Den ersten Entwurf der o.g. Publikation hat Frau Julia Höller vorgelegt; dieser wurde nach Überarbeitung von Frau Villagomez-Fuentes unter Anleitung von Professor Kreutz mit allen Ko-Autoren überarbeitet.

Die Literaturrecherche, Verfassung des Textes, Abbildungen und Tabellen des Manuskripts erfolgten insgesamt gemeinsam durch Frau Julia Höller und Frau Linda Elizabeth Villagomez Fuentes.

Die Anpassung des Manuskripts hinsichtlich der Anregungen und Vorschläge der Reviewer erfolgte durch Julia Höller und Linda Elizabeth Villagomez Fuentes. An der Überprüfung und Durchsicht dieser Leistung waren alle Koautoren aktiv involviert. Ergebnisse dieser Studie wurden am 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection 2019 in Milan von Julia Höller vorgestellt und im Journal of Hypertension im Juli 2019 veröffentlicht.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

11 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.

12 Publikationsliste

Höller, J., Villagomez Fuentes, L.E., Matthias, K. et al. The Impact of Measurement Methods on Office Blood Pressure and Management of Hypertension in General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 26, 483–491 (2019). doi: 10.1007/s40292-019-00347-z

13 Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen, die mich mit ihrer Zeit geehrt haben und mich bei der Durchführung der Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Reinhold Kreutz für die Ermöglichung, die Betreuung und die enorme Unterstützung dieser Arbeit.

Auch möchte ich PD Dr. med. Juliane Bolbrinker für ihre Betreuung herzlich danken.

Meinem Mentor Dr. med. Klaus Matthias danke ich für die allzeit vorhandene Hilfe, Geduld und ermutigenden Worte.

Zudem danke ich Dr. med Hans-Georg Speth und dem gesamten Praxisteam für das unglaubliche Engagement, ihre Zeit und ihre Mühen im Rahmen der Datenerhebung.

Auch möchte ich Linda Elizabeth Villagomez für die professionelle Zusammenarbeit danken.

Zuletzt an all meine Lieben ein herzliches Dankeschön für die geduldige emotionale und liebevolle Stütze.

Julia Höller, Rosenheim, den 30.06.2021

14 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité Campus Charité Mitte 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Höller, Julia
Emailadresse: julia.hoeller@charite.de
Matrikelnummer: 226479
PromotionsbetreuerIn: Prof.Dr.med.
Reinhold Kreuz
Promotionsinstitution / Klinik: Institut für
Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Julia Höller* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: *11.11.2021*

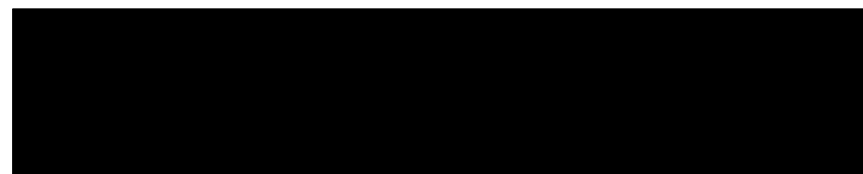
Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Arbeit erfüllt die statistischen Anforderungen an eine medizinische Promotion.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 11.11.2021

Name des Beraters/der Beraterin: Jochen Kruppa



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel