DISSERTATION

Charakterisierung der Pre-Ejektionszeit unter psychischer und physischer Belastung und ihr Einfluss auf die pulswellengeschwindigkeitsbasierte Blutdruckbestimmung

Characterization of the Pre-Ejection Period under psychological and physical stress and its influence on blood pressure estimation based on pulse wave velocity

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Niklas Pilz

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Andreas Patzak

Datum der Promotion: 29. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis iv

Abbildungsverzeichnis v

Abkürzungsverzeichnis .....

Zusammenfassung 1

Abstract 3

1 Einleitung 5

1.1 Diagnostik der arteriellen Hypertonie 5

1.1.1 Blutdruckmessung mit Manschetten 5

1.1.2 Intraarterielle Blutdruckmessung 5

1.1.3 Kontinuierliche, manschettenlose und nichtinvasive Blutdruckbestimmung mittels Pulswellengeschwindigkeit 6

1.2 Die Pre-Ejektionszeit 7

1.3 Aktueller Forschungsstand 9

1.3.1 Messtechniken zur Bestimmung der PEP 9

1.3.2 Medizinische Anwendungen der PEP 10

1.3.3 PEP als Stressindikator 10

1.3.4 PEP als konstanter Parameter 11

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit 11

2 Methodik 12

2.1 Probandenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien 12

2.2 Versuchsaufbau und Messgeräte 12

2.2.1 Impedanz-Kardiographie 12

2.2.2 Blutdruckmessgerät 13

2.2.3 Zeitsynchronisation zwischen SOMNOtouch NIBP und CardioScreen® 1000 14

2.2.4 Fahrradergometer 14

2.3 Versuchsdurchführung 14
2.3.1 Psychische Belastung 16
2.3.2 Physische Belastung 19
2.4 Datenanalyse und Statistik 21
2.4.1 Qualitätskontrolle der Daten 22
2.4.2 Startpunkt der PEP 22
2.4.3 Dynamik der PEP unter Belastung 22
2.4.4 Beurteilung der Belastungssituation anhand der PEP und Herzfrequenz 23
2.4.5 Intraindividuelle Variabilität der PEP 24
2.4.6 Einfluss der PEP auf ein PWV basiertes Blutdruckmodell 24
3. Ergebnisse 25
3.1 Zusammensetzung des Datensatzes 25
3.2 Startpunkt der PEP 26
3.3 Charakterisierung der PEP 27
3.3.1 Intraindividuelle Variabilität der PEP in Ruhe 27
3.3.2 PEP unter psychischer Belastung 28
3.3.3 PEP unter physischer Belastung 29
3.3.4 Interindividuelle Variabilität und Dynamik der PEP 29
3.4 Korrelation von der PEP mit weiteren kardiovaskulären Parametern 31
3.5 Einordnung des Belastungszustandes durch PEP und Herzfrequenz *(k-nearest-neighbour-Classifier)* 33
3.6 Einfluss der PEP auf PWV-basierte Blutdruckbestimmung 34
4. Diskussion 37
4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse 37
4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand 37
4.3 Interpretation der Ergebnisse im Anblick des aktuellen Forschungsstandes 38
4.4 Limitationen der Studie 43

4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung 44
5. Schlussfolgerung 46
Literaturverzeichnis 47
Eidesstattliche Versicherung 58
Anteilserklärung an der erfolgten Publikation 59
Druckexemplar der Publikation 60
Lebenslauf 73
Komplette Publikationsliste (Stand 20.06.2024) 74
Danksagung 76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Datensatzzusammensetzung……..……..…..….25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pre-Ejektionszeit (PEP) Bestimmung……..…….……8

Abbildung 2: Messaufbau……..13

Abbildung 3: Versuchsablauf dargestellt anhand einer beispielhaften Herzfrequenz……16

Abbildung 4: Angepasster Trier Social Stress Test (TSST).……17

Abbildung 5: Zweigipfliges Belastungsprofil……...21

Abbildung 6: PEP ab Q-Zacke vs. PEP ab R-Zacke……..…...26

Abbildung 7: Individuelle PEP Variabilität in Ruhe ……....27

Abbildung 8: PEP während mentaler Belastung (TSST): ……..…28

Abbildung 9: PEP während körperlicher Belastung (Ergomenter)…….....29

Abbildung 10: Interindividuelle Variabilität der PEP…….……..….30

Abbildung 11: PEP Regressionsdarstellungen……...…….31

Abbildung 12: Regression zwischen PEP und Herzfrequenz……..…….32

Abbildung 13: PEP und Herzfrequenz für k-NN Classifier …….33

Abbildung 14: PEP Einfluss auf PAT basierte Blutdruckbestimmung ……..35

Abbildung 15: Effekt der PEP-Schätzung auf Blutdruck-Messunsicherheit…….……36

Abkürzungsverzeichnis

ABDM	Ambulante Blutdruckmessung
BD	Blutdruck
PAT	Pulsankunftszeit (englisch: *pulse arrival time*)
PEP	Pre-Ejektionszeit (englisch: *pre-ejection period*)
PTT	Pulstransitzeit (englisch: *pulse transit time*)
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (englisch: *pulse wave velocity*)
SD	Standardabweichung
TSST	Trier Social Stress Test

Zusammenfassung

Zweck: Ziel dieser Studie war es, das Verhalten der Pre-Ejektionszeit (PEP) unter psychischen und physischen Belastungen zu untersuchen, sowie ihren Einfluss auf die indirekte, manschettenlose und kontinuierliche Blutdruckbestimmung mittels Pulswellengeschwindigkeit (PWV) abzuschätzen. Die Bestimmung der PWV über die Pulslaufzeit (PAT) als zeitliche Differenz zwischen einem definierten Punkt im EKG, wie der Q- oder R-Zacke, und der Ankunft der Pulswelle in der Peripherie, gemessen mit Plethysmographie, schließt die PEP ein. Sie ist als der Zeitverzug zwischen dem elektrischen Signal im EKG und dem tatsächlichen Startpunkt der Pulswelle, dem Beginn des Blutauswurfs aus dem Herzen, definiert. Es ist von erheblicher Bedeutung für diese Methode der Blutdruckbestimmung, den Einfluss der PEP auf die PAT abschätzen zu können.

Methoden: Die PEP wurde mittels Impedanz-Kardiographie bei 71 Probanden im Alter von 18 bis 35 Jahre ohne bekannte Vorerkrankungen oder bestehende Medikation bestimmt. Die PEP wurde in Ruhe, unter psychischer (TSST) und physischer (Ergometer) Belastung erfasst. Dabei wurde die Zeit zwischen Q-Zacke und dem Beginn des Auswurfs als auch zwischen R-Zacke und Auswurfsbeginn gemessen.

Ergebnisse: Die PEP zeigte eine geringe intraindividuelle Variabilität in Ruhe, bei einem Mittelwert von 104,5 ms. Die interindividuelle Variabilität der PEP war dagegen deutlich stärker ausgeprägt. Die relativen Änderungen der PEP bei Belastung variierten interindividuell ebenfalls deutlich. Unter psychischer Belastung und physischer Belastung verringerte sich die PEP im Mittel um 16% bzw. 52%. Die PEP ab der Q-Zacke korrelierte stark mit der PEP ab der R-Zacke ($r = 0{,}98$, $p < 0{,}001$). In Ruhe korrelierte die PEP mit der Herzfrequenz mit $r = 0{,}06$ ($p < 0{,}001$), unter psychischer Belastung mit $r = 0{,}29$ ($p < 0{,}001$) und unter physischer Belastung mit $r = 0{,}65$ ($p < 0{,}001$). Ein *k-nearest-neighbour-Classifier* basierend auf PEP und Herzfrequenz konnte zuverlässig die Belastungssituation, also ob sich ein Proband in Ruhe, oder unter psychischer oder physischer Belastung befand, mit einem positiven prädiktiven Wert von 93% angeben. Die stärkste Korrelation zwischen der PEP und einem mit der Impedanz-Kardiographie aufgezeichneten Parameter bestand zum Heather Index ($R^2 = 0{,}56$ für lineare Regression, $R^2 = 0{,}64$ für polynomischen Fit, $p < 0{,}001$). Wird die PEP bei PAT basierter Blutdruckbestimmung geschätzt oder vernachlässigt, resultierte eine hohe Messunsicherheit, insbesondere bei hohen Blutdruckwerten.

Schlussfolgerung: Die PEP ist ein Parameter, der eine hohe interindividuelle Variabilität in Absolutwerten und Dynamik unter Belastung aufweist. Eine Vernachlässigung oder Schätzung der PEP führt zu einer hohen Messunsicherheit bei der PAT-basierten Blutdruckbestimmung. Da eine Abbildung durch einen Surrogatparameter nicht praktikabel ist, muss die PEP direkt gemessen werden.

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the behaviour of pre-ejection period (PEP) under psychological and physical stress, as well as to estimate its influence on indirect, cuffless, and continuous blood pressure measurement using pulse wave velocity (PWV). The determination of PWV through pulse arrival time (PAT), as the time between a defined point in the electrocardiogram (ECG) such as the Q- or R-wave, and the arrival of the pulse wave in the periphery, measured using plethysmography, includes the PEP. The PEP is defined as the time delay between the electrical signal in the ECG and the actual mechanical starting point of the pulse wave, which is the beginning of blood ejection from the heart. It is of critical importance for this method of blood pressure measurement to be able to estimate the influence of PEP on PAT.

Methods: The PEP was measured using impedance cardiography in 71 subjects aged 18 to 35 years without known pre-existing conditions or current medication. PEP was determined at rest, during psychological stress (TSST) and physical stress (ergometer). PEP was obtained as period between Q-wave and begin of ejection as well as between R-wave and begin of ejection.

Results: The PEP exhibited low intraindividual variability at rest, with a mean value of 104.5 ms. In contrast, PEP varied strongly among different subjects. The relative changes (dynamics) during stress also showed substantial interindividual variability. Under psychological stress PEP decreased by 16% and by 52% while under physical load. The PEP measured from the Q-wave strongly correlated with the PEP measured from the R-wave ($r = 0.98$, $p < 0.001$). At rest, the PEP correlated to the heart rate with $r = 0.06$ ($p < 0.001$), under psychological stress with $r = 0.29$ ($p < 0.001$), and under physical stress with $r = 0.65$ ($p < 0.001$). A k-nearest-neighbour classifier based on PEP and heart rate reliably distinguished between rest, mental and physical load with a positive predictive value of 93%. The strongest correlation between PEP and a parameter recorded with impedance cardiography was with the Heather Index ($R^2 = 0.56$ for linear regression, $R^2 = 0.64$ for polynomial fit, $p < 0.001$) Estimating or neglecting PEP in PAT-based blood pressure determination resulted in high measurement uncertainty, particularly at high blood pressure levels.

Conclusion: The PEP is a parameter of high interindividual variability in absolute values and under load. Neglecting or estimating the PEP leads to high measurement uncertainty

in PAT-based blood pressure determination. Since depicting through a surrogate parameter is not practical, the PEP must be directly measured.

1 Einleitung

1.1 Diagnostik der arteriellen Hypertonie

Mit einer Prävalenz von ca. 30 bis 45 Prozent in der erwachsenen Bevölkerung ist die arterielle Hypertonie ist ein weltweites Problem.[1,2] Eine genaue und verlässliche Diagnostik des Blutdrucks (BD) ist von entscheidender Bedeutung zur Behandlung und Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen wie Apoplex, Myokardinfarktinfarkt oder chronischem Nierenversagen.[2–7]

1.1.1 Blutdruckmessung mit Manschetten

Als Goldstandard für die Bestimmung des arteriellen BD gilt die ambulante, manschettenbasierte Blutdruckmessung (ABDM) über 24 Stunden.[2,6,8] Allerdings bestehen bei den für die ABDM verwendeten Manschetten nennenswerte Limitationen: Sie ermöglichen nur einzelne Messungen zu festgelegten Zeitpunkten in beispielsweise viertel- oder halbstündlichen Intervallen und erfassen damit nicht den Blutdruckverlauf zwischen den definierten Messpunkten. Dies birgt das Risiko, einzelne kurzzeitige Blutdruckspitzen oder -abfälle zu übersehen oder (wenn sie durch Zufall doch gemessen werden) überzubewerten.[3,9,10] Zudem können Arrhythmien, motorische Aktivität oder manschettenbedingte Aufwachreaktionen (nächtliche Arousals) die Messgenauigkeit beeinflussen. Des Weiteren beeinträchtigen gestörte Aufpump- und Ablassvorgänge innerhalb der Manschette die Messpräzision erheblich.[11] Aufgrund der Nachteile der Manschettenmessung, verbunden mit geringem Messkomfort, gibt es Bestrebungen den BD anderweitig, also ohne Verwendung einer Manschette, und nach Möglichkeit kontinuierlich zu messen.[12–14]

1.1.2 Intraarterielle Blutdruckmessung

Eine Möglichkeit zur kontinuierlichen Blutdruckmessung ohne Manschette besteht in der invasiven, intraarteriellen Messung mittels eines Katheters direkt im arteriellen Blutgefäß.[15]

Jedoch sind auch mit dieser Methode Nachteile wie hohe Kosten und Risiken wie Infektionen, Blutungen, Thrombosen oder Embolien verbunden. Zusätzlich kann diese Messtechnik von den Patienten als sehr unangenehm empfunden werden und die Mobilität der

Patienten wird durch die Invasivität der Messung erheblich eingeschränkt. Auch die Notwendigkeit der Sterilität kann die Durchführung erschweren.[16,17] Im klinischen Alltag beschränken sich die Anwendungsgebiete der intraarteriellen Blutdruckmessung dementsprechend vordergründig auf die Intensivmedizin, Anästhesiologie und Notfallmedizin.[18,19]

1.1.3 Kontinuierliche, manschettenlose und nichtinvasive Blutdruckbestimmung mittels Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV, englisch: *pulse wave velocity*) ist die Geschwindigkeit, mit der sich die Druckwelle, ausgelöst durch den Blutauswurf aus dem Herzen, über die Gefäßwände ausbreitet. Sie beschreibt ein rein mechanisches Phänomen, das stark von der Steifheit der arteriellen Blutgefäßwände abhängt. Dabei führt ein steiferes Gefäß zu einer höheren PWV. Langfristig wird die Steifheit der Blutgefäße vor allem durch die Gefäßalterung beeinflusst.[20,21] Kurzfristig allerdings wird die Steifheit des Gefäßes entscheidend durch Änderungen des BD bestimmt. Je höher also der Blutdruck, desto mehr wird ein Blutgefäß von innen „gedehnt“ und desto steifer wird dessen Gefäßwand.[13,22–24] Andere Faktoren, wie z.B. ein stärkerer Tonus der glatten Gefäßmuskulatur bei Sympathikusaktivierung, können ebenfalls zur Erhöhung der Gefäßsteifheit beitragen.

Die von Callaghan et al. 1984 adaptierte Moens-Korteweg-Gleichung beschreibt die Beziehung zwischen der PWV und dem arteriellen BD.[25]

$$PWV = \sqrt{\frac{1}{p} \cdot \frac{dP}{dV} \cdot V}$$

PWV = Pulswellengeschwindigkeit, p = Blutdichte, dP = Druckdifferenz innerhalb des Gefäßes, dV = Volumendifferenz innerhalb des Gefäßes, V = inneres Gefäßvolumen

Auf Basis dieses Zusammenhangs wurden verschiedene mathematische Modelle entwickelt, mit denen von einer gemessenen PWV auf den arteriellen BD geschlossen werden soll.[24]

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um die PVW zu bestimmen:

Aus Praktikabilitätsgründen wird vorrangig ein EKG und ein peripherer Sensor zur Erfassung des Volumenpulses, z.B. ein Pulsoxymeter, verwendet. Hier wird die Länge des Gefäßes als konstant vorausgesetzt. Der Laufzeitunterschied wird als Pulsankunftszeit

(PAT, englisch: *pulse arrival time*) bezeichnet. Die PAT wird zwischen einem definierten Punkt im EKG, z.B. der R-Zacke, und der Ankunft der Pulswelle in der Peripherie, z.B. der Wendepunkt in der Sauerstoffsättigungskurve am Finger bestimmt. Diese dient dann als Surrogatparameter für die PWV.[12,13]

$$PWV = \frac{l}{PAT}$$

PWV = Pulswellengeschwindigkeit, l = Länge des Gefäßes, PAT = Pulse Arrival Time

1.2 Die Pre-Ejektionszeit

Bei der Detektion des Startpunkts der Pulswelle, beziehungsweise der PAT anhand eines definierten Punktes im EKG, besteht allerdings eine wesentliche Limitation: Das EKG erfasst ausschließlich elektrische Potentialdifferenzen. Damit bildet es elektrische Depolarisationsvorgänge ab, nicht aber mechanische Phänomene, wie den tatsächlichen Startzeitpunkt des Blutauswurfs aus dem Herzen.

Der Zeitverzug zwischen einem definierten Punkt des EKG (Q- oder R-Zacke) und Beginn des Blutauswurfs aus dem Herzen wird als Pre-Ejektionszeit (PEP, englisch: *pre-ejection period*) bezeichnet.[26]

Sie kann beispielsweise durch EKG-gekoppelte Sonographie, intraarteriell oder mit Hilfe einer Impedanz-Kardiographie bestimmt werden.[27–30] (Abbildung 1)

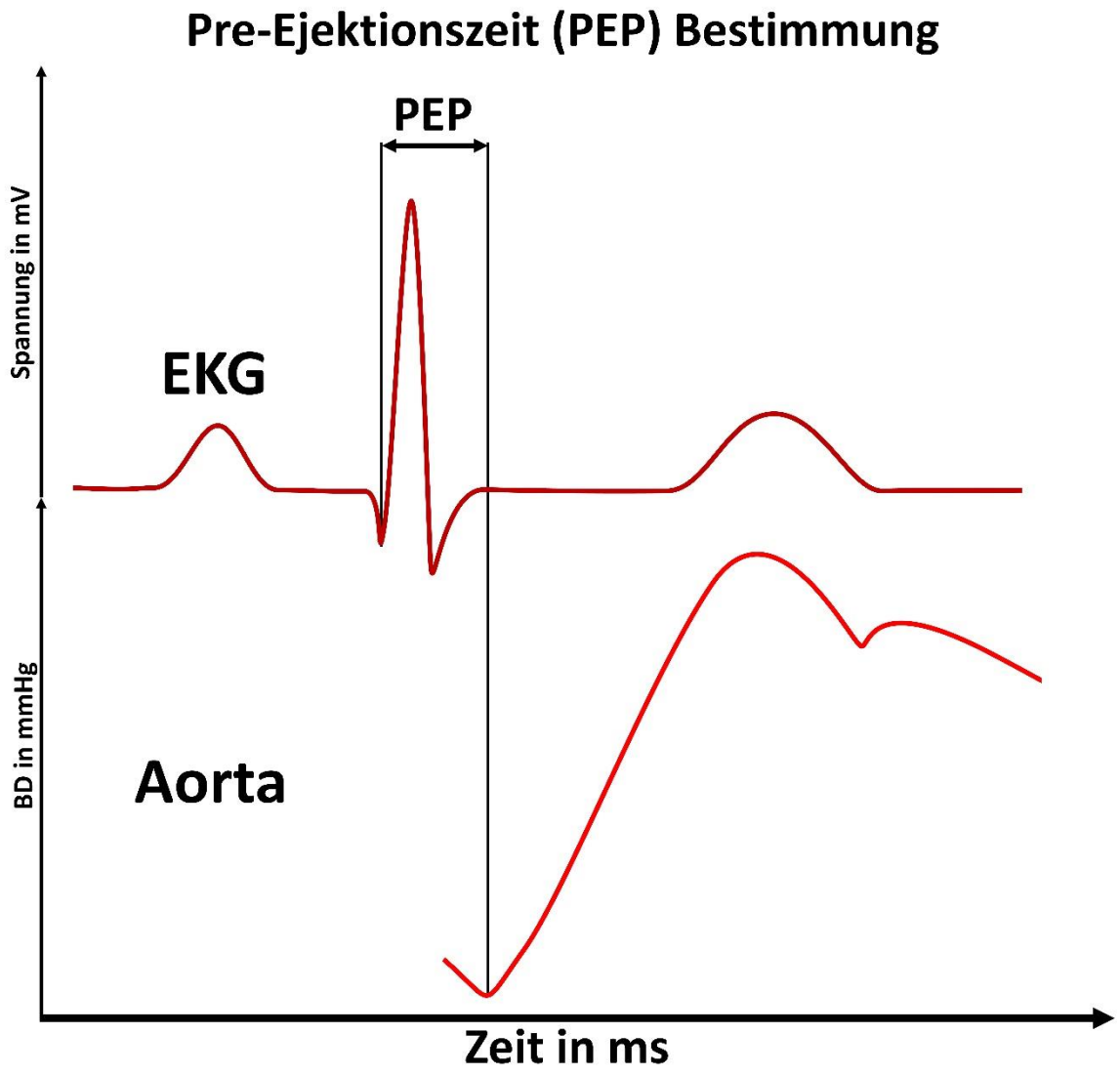

Abbildung 1: Pre-Ejektionszeit (PEP) Bestimmung: Darstellung der Pre-Ejektionszeit als Zeitverzug zwischen der Q-Zacke des EKG im oberen Teil der Abbildung und dem Beginn des Blutauswurf aus dem Herzen und damit Blutfluss in der Aorta im unteren Teil der Abbildung. Bestimmungen der Pulswellengeschwindig anhand eines EKG berücksichtigen die PEP nicht. (modifiziert nach Pilz et al., 2023)

Die PEP setzt sich aus einer dromotropen Erregungsleitungs- und einer inotropen Kontraktilitätskomponente zusammen.[31] Die dromotrope Komponente wird durch das vegetative Nervensystem nur wenig moduliert. Studien zeigen, dass die PEP primär von Veränderungen der Kontraktilität abhängt.[32] Die Inotropie wird durch den Sympathikus via beta-adrenerger Rezeptoren beeinflusst. Die PEP ist also vordergründig sympathisch moduliert. Die Steigerung der Herzkraft durch den Sympathikus geht mit einer Vasokonstriktion und dementsprechend mit einer Erhöhung der kardialen Nachlast, sowie des

enddiastolischen BD einher. Trotz der erhöhten Anforderung führen positive Inotropie und Dromotropie letztlich zur Verkürzung der PEP.[33,34] Extrakardiale Faktoren wie beispielsweise die Vorlast oder der endexpiratorische Atemdruck haben auch Einfluss auf die PEP und deren Dynamik.[35]

1.3 Aktueller Forschungsstand

1.3.1 Messtechniken zur Bestimmung der PEP

Die Identifizierung der Q- oder R- Zacke und somit dem Startpunkt der PEP erfolgt mittels EKG. Es gibt folgende Möglichkeiten, den Endpunkt der PEP (Beginn des Blutauswurfes in die Aorta) zu bestimmen:

Die Doppler-Echokardiographie ist eine der am häufigsten verwendeten Methoden zur Bestimmung des PEP-Endpunktes. Mithilfe dieser Methode kann die Bewegung der Herzklappen und Veränderungen im Blutfluss festgestellt werden. Der Endpunkt der PEP entspricht der Öffnung der Aortenklappe bzw. der Beginn der Flussbeschleunigung über der Aortenklappe.[36,37]

Die Impedanz-Kardiographie misst Änderungen des elektrischen Wechselstromwiderstandes im Thorax, die durch den Blutfluss und die dadurch entstehenden Blutvolumenverschiebungen im Herzen und in den großen Gefäßen bedingt werden. Eine rasche Änderung des Widerstandes zeigt den Beginn des Blutauswurfes an und wird als Endpunkt der PEP verwendet.[26]

Die weniger verbreitete Ballistokardiographie kann ebenfalls zur Bestimmung der PEP herangezogen werden. Sie basiert auf der Aufzeichnung der durch die Herzaktion ausgelösten vertikalen Beschleunigung. Der menschliche Körper erfährt eine Aufwärtsbeschleunigung als Reaktion auf den abwärts gerichteten Blutfluss durch die absteigende Aorta.[38]

Darüber hinaus kann die PEP auch invasiv, mit Hilfe eines aortalen Katheters mit Druckaufnehmer bestimmt werden. Durch den Druckaufnehmer wird der Anstieg im aortalen BD und damit der Öffnung der Aortenklappe direkt erfasst.[39] Dieses Verfahren wird allerdings aufgrund der technischen und personellen Anforderungen, sowie der aus der Invasivität resultierenden Komplikationsgefahr kaum eingesetzt.

Es sind weitere Methoden zur Detektion der PEP denkbar, etwa die Bestimmung mittels hochauflösender MRT, die bisher aber nicht in der Literatur diskutiert wurden.

1.3.2 Medizinische Anwendungen der PEP

Klinisch-praktische Anwendungen der PEP gibt es nach unseren Recherchen nicht. Arbeiten dazu befinden sich in noch wissenschaftlich-theoretischen Entwicklungsphasen. Die Psychophysiologie hat die PEP als nicht-invasiven Marker für psychologische Veränderungen identifiziert. Die PEP reagiert auf (Dis-)Stress, aber auch auf positive Emotionen.[40,41] Diese Erkenntnisse könnten in der Zukunft für die Entwicklung eines wenig störenden und kontinuierlichen psychologischen Stressmonitorings eingesetzt werden.
Darüber hinaus gibt es erste Bestrebungen, die PEP als prädiktiven Parameter für kardiovaskuläre Events einzusetzen. So wurde gezeigt, dass die PEP in Patienten mit Vorhofflimmern dazu geeignet ist, unerwünschte kardiovaskuläre Vorfälle vorherzusagen. Bemerkenswert ist, dass die PEP einen höheren prädiktiven Wert als konventionelle Vorsorgemethoden wie etwa die Echokardiographie hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse hat.[42] Eine weitere Arbeit konnte diese Ergebnisse in einer hypertensiven Population im Sinusrhythmus bestätigen.[43]

1.3.3 PEP als Stressindikator

Forschungsergebnisse aus der Psychobiologie weisen darauf hin, dass die PEP ein guter Indikator für kardiovaskuläre Stressreaktionen ist und somit eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und Therapie von Stress und stressbedingten Veränderungen von Herz-Kreislauf Funktionen spielen könnte.[44–46] Die bisherigen Studien lassen keine sicheren Rückschlüsse auf die interindividuelle Variabilität der PEP und deren Dynamik unter Belastung zu.[47,48]
Eine große individuelle Variabilität der PEP (Ruhe-PEP als auch PEP-Dynamik bei Belastungen) hat für PAT-basierte Anwendungen der Blutdruckbestimmung große Konsequenzen, wenn man PAT zur Bestimmung der PWV einsetzen möchte. Hier müsste die PEP direkt gemessen werden oder durch einen adäquaten Surrogatparameter mit ausreichender Präzision abgebildet werden.

1.3.4 PEP als konstanter Parameter

Eine geringe intraindividuelle PEP-Variabilität dagegen würde es ermöglichen, die PEP bei EKG basierten PWV-Bestimmungen als Konstante zu betrachten. Die PEP könnte mittels einer BD-Kalibrierungsmessung, mit der die PAT wird auf Referenz-BD geeicht wird, herausgerechnet werden. Die bestehenden Studien geben keine ausreichende Auskunft zur interindividuellen Variabilität der PEP und es ist nicht bekannt, wie sich die PEP unter verschiedenen Belastungsbedingungen ändert. [47,48]

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Es ist nicht klar, ob die PEP ein konstanter oder dynamischer Parameter des kardiovaskulären Systems ist. Ihr Einfluss auf die PAT und die damit verbundenen Anwendungen, wie die Blutdruckbestimmung, sind im Menschen bisher nicht untersucht worden.
Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab, die PEP zu charakterisieren und ihre Dynamik unter psychischer und physischer Belastung zu analysieren. Darüber hinaus soll die Rolle der PEP für die kontinuierliche Blutdruckbestimmung anhand der PWV untersucht werden. Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Ist eine Berücksichtigung der PEP für eine Blutdruckbestimmung auf Basis der PAT notwendig?

2. Falls 1. zutrifft: Ist es ausreichend, die PEP über Surrogatparameter indirekt abzuschätzen oder muss sie direkt gemessen werden?

2 Methodik

2.1 Probandenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden jungen Erwachsenen im Alter von 18 bis 35 Jahre ohne bekannte Vorerkrankungen oder bestehende Medikation eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung, vasoaktive Medikation oder etwaige Verletzungen oder (infektiöse) Erkrankungen, die die Teilnahme am physikalischen Belastungsabschnitt verhinderten.
Die Probanden der Studie wurden durch Ausschreibung in studentischen Foren, Verteilern und Gruppen, sowie durch direkte Ansprache akquiriert. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden direkt in den Studienausschreibungen dargestellt.
Die Studie wurde mit Einverständnis der lokalen Ethikkommission durchgeführt (Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Antragsnummer EA4/051/21) und im klinischen Studienregister der Charité – Universitätsmedizin Berlin registriert (ePA: 3000224).

2.2 Versuchsaufbau und Messgeräte

2.2.1 Impedanz-Kardiographie

Wir verwendeten einen CardioScreen® 1000 Gerät (medis Medizinische Messtechnik GmbH, Ilmenau, Deutschland), um eine Impedanz-Kardiographie durchzuführen. Das Gerät wurde als Bedside-Monitor (niccomo™-Monitor) validiert.[49–52] Alle Parameter wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Die Impedanz-Kardiographie erlaubt neben der Aufzeichnung der PEP auch die Bestimmung weiterer kardiovaskulärer Parameter, wie beispielsweise der Herzfrequenz oder des Heather Indexes.
Der Heather Index wird relativ zu Körperoberfläche aus Beschleunigung und Geschwindigkeit des Blutes errechnet. Dieser Parameter der Impedanz-Kardiographie soll vor allem die Kontraktilität und den Sympathikotonus repräsentieren.[53] (Abbildung 2)

2.2.2 Blutdruckmessgerät

In dieser Studie wurde zur Blutdruckmessung ein validiertes, oszillometrisches Manschettengerät, das OnTrak 90227 (Spacelabs ® Healthcare, Snoqualmie, USA) verwendet.[54] Wir wählten die Manschettengröße entsprechend den Herstellerempfehlungen. Wir setzten ein Y-Stück in den Schlauch der Manschette ein, um den Druck innerhalb der Manschette kontinuierlich bestimmen zu können. Das Y-Stück wurde mit einem Drucksensor verbunden, der an eine SOMNOtouch NIBP (SOMNOmedics™ GmbH, Randersacker, Deutschland) angeschlossen war. Die SOMNOtouch NIBP zeichnete zusätzlich ein externes EKG auf. (Abbildung 2)

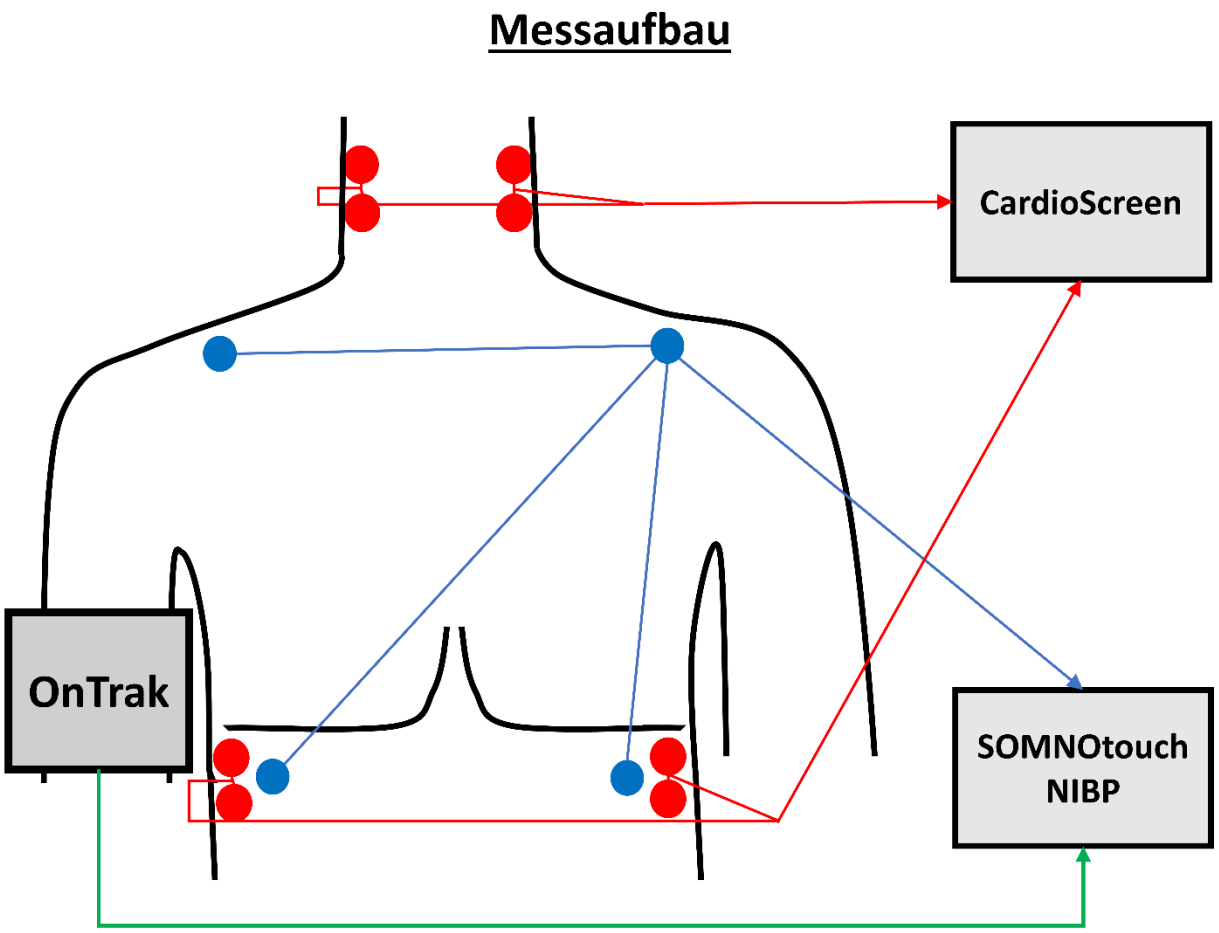

Abbildung 2: Messaufbau: Gezeigt wird der Messaufbau des Versuchs an einer Skizze. Die Impedanz-Kardiographie (CardioScreen, rot) wird über jeweils vier Elektroden am Hals und am Oberkörper abgeleitet. Ein zusätzliches EKG wird mittels des Datenrecorders (SOMNOtouch NIBP, blau) aufgezeichnet. Der Datenrecorder wird außerdem dazu genutzt, die Manschettendrücke des Blutdruckmessgerätes (OnTrak 90227, grün) aufzuzeichnen.

2.2.3 Zeitsynchronisation zwischen SOMNOtouch NIBP und CardioScreen® 1000

In einem zweistufigen Prozess haben wir die Geräte aufeinander abgestimmt, sodass sichergestellt war, dass alle Daten kontinuierlich und zeitsynchronisiert aufgezeichnet wurden. Zunächst haben wir das CardioScreen® 1000 und die SOMNOtouch NIBP auf eine Genauigkeit von einer Sekunde initialisiert. Eine Initialisierung mit einer höheren Präzision war aufgrund technischer Limitationen der Geräte nicht möglich. Anschließend wurden die Signale mit einer Präzision im Millisekundenbereich mit Hilfe der EKG-Aufzeichnung beider Geräte synchronisiert.
Durch die Aufzeichnung des Manschettendrucks mit der SOMNOtouch NIBP bestimmten wir exakt den Zeitpunkt, an dem der Druck in der Manschette den gemessenen systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerten entsprach. So konnten wir den BD an einem präzisen Zeitpunkt, statt der gesamten Zeitspanne der Messung, mit Parametern der Impedanz-Kardiographie in Beziehung setzen.

2.2.4 Fahrradergometer

In der Studie verwendeten wir ein Ergometrics 900 L (ergoline GmbH, Bitz, Deutschland) Liegefahrrad-Ergometer mit einer Neigung von 60°. Diese Art von Ergometer ermöglichte eine kontrollierte physische Belastung bei zeitgleich minimaler Bewegung des Oberkörpers. Eine weitgehende Immobilisation des Oberkörpers war für die Qualität des Signals der Impedanz-Kardiographie, sowie für die Blutdruckmessung mit Manschette erforderlich.

2.3 Versuchsdurchführung

Da die Datenerhebungsphase dieser Studie im Juni bis September 2021 stattfand, fragten wir zunächst den COVID-Impfstatus ab und testeten alle Studienteilnehmern mit einem COVID-19 Antigen Schnelltest Rapid (Safecare Bio-Tech (Hangzhou) Co Ltd, Zhenjiang, China).
Anschließend klärten wir die Probanden mündlich über den Ablauf der Studie auf. Die schriftliche Aufklärung hatten die Versuchspersonen bereits mindestens 24 Stunden vor

ihrem jeweiligen Termin erhalten. Nach Entgegennahme der unterschriebenen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme starteten wir mit dem Versuch.

Um die Interarmdifferenz zu bestimmen, führten wir eine auskultatorische Messung mit einer boso clinicus I Blutdruckmanschette (Bosch + Sohn GmbH, Jungingen, Deutschland) durch. Probanden mit einer Interarmdifferenz von mehr als 10 mmHg systolisch oder 5 mmHg diastolisch wurden von der Studie ausgeschlossen.

Für die Impedanz-Kardiographie brachten wir acht Elektroden auf der Haut der Probanden an: Je zwei an beiden Halsseiten und je zwei an beiden Seiten des Thorax zwischen der Medioklavikular- und der vorderen Axillarlinie, wobei die obere Elektrode auf Höhe des Xiphoids angebracht wurde. Anschließend legten wir die Blutdruckmanschette am rechten Arm an.

Nach einer zweiminütigen Ruhephase starteten wir die Messung der Impedanz-Kardiographie. Es folgte eine Blutdruckmessung im Ruhezustand.

Nach Ruhemessung durchliefen die Probanden zwei experimentelle Teile, um die PEP unter psychischer und physischer Belastung zu untersuchen. Die beiden Belastungsarten wurden gewählt, weil sich das Verhalten des BD im Vergleich von systolischen und diastolischen Werten unterscheidet. Bei psychischer Belastung steigen systolischer und diastolischer BD parallel an, während der diastolische BD bei physischer Belastung nahezu unverändert. Dies könnte die PEP differentiell beeinflussen. Als psychischen Belastungstest wendeten wir eine adaptierte Version des Trier Social Stress Test (TSST) an.[55,56] Es folgte ein zweigipfliges Belastungsprofil auf dem Ergometer als physische Belastung. Das zweigipflige Belastungsprotokoll wurde gewählt, um mögliche Habituationseffekte während der Messung oder Hystereseeffekte in der Erholung abbilden zu können. (Abbildung 3)

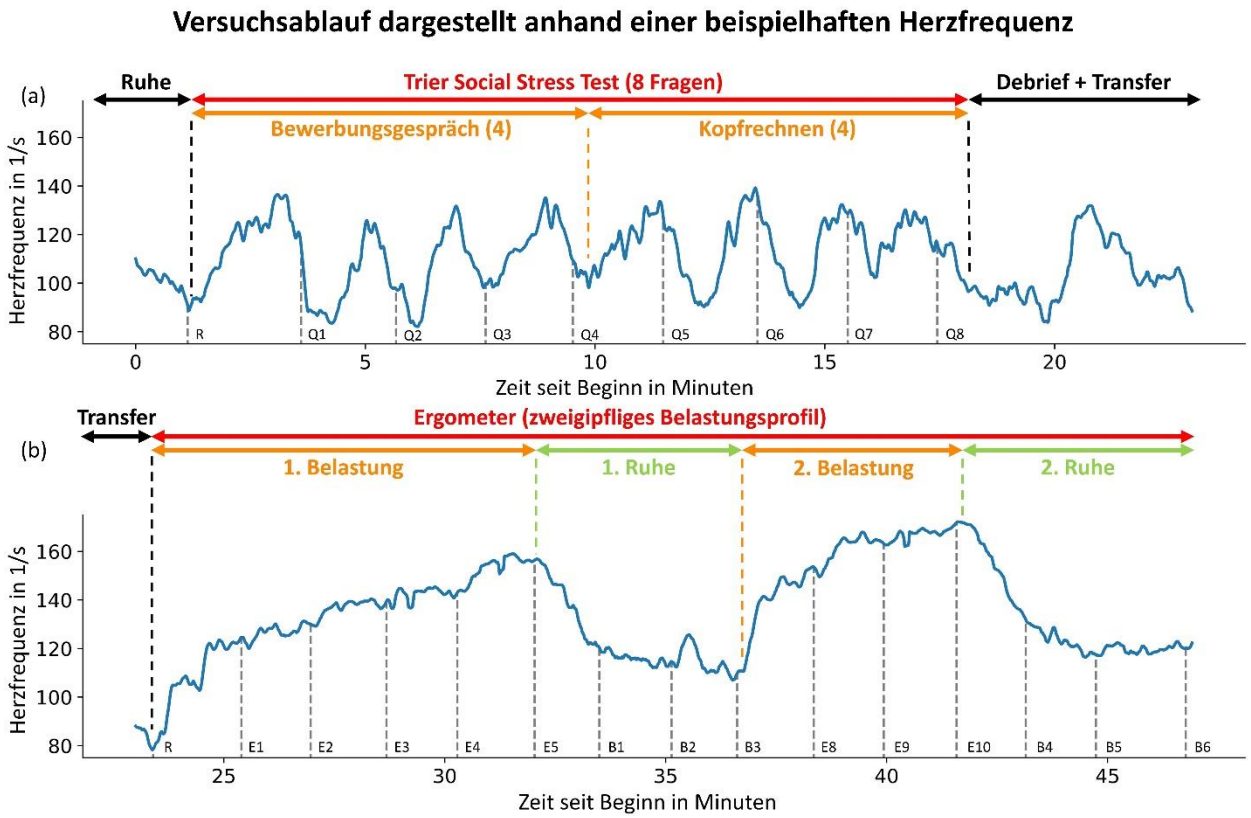

Abbildung 3: Versuchsablauf: Gezeigt wird der Ablauf des Versuchs und die instantane Herzfrequenz eines Patienten(blau). Die Abschnitte des Experiments sind durch farbliche Pfeile im oberen Bereich der Abbildung gekennzeichnet. Die gestrichelten, grauen vertikalen Linien markieren die Zeitpunkte der Blutdruckmessungen. Die Nummer der Messung ist rechts von den gestrichelten Linien abgebildet. Dieser Proband erreichte die Belastungsphasen E6 und E7 nicht. Der obere Teil der Abbildung (a) zeigt den ersten experimentellen Abschnitt (psychische Belastung), der untere Teil den zweiten Abschnitt (physische Belastung). *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

2.3.1 Psychische Belastung

Als mentalen Stresstest führten wir eine modifizierte Version des TSST durch. Der TSST ist ein in der Psychologie und Neuropsychobiologie weit verbreitetes und gemeinhin akzeptiertes Werkzeug, um eine mittelstarke psychologische Belastung durch sozialen Stress zu induzieren. Es wurde vielfach gezeigt, dass der TSST dazu geeignet ist objektivierbare Stressparameter (wie Herzfrequenz oder Speichelkortisol) deutlich zu erhöhen. Der durchgeführte TSST bestand dazu aus vier Fragen eines simulierten Bewerbungsgesprächs und vier Kopfrechenaufgaben. Die Beantwortungszeit der Aufgaben wurde

dabei verkürzt und die Testanforderungen um zusätzliche Aufgaben erweitert, um wiederholte Messungen potenziell transienter Stresseffekte zu ermöglichen.[55–57] (Abbildung 4)

Angepasster Trier Social Stress Test (TSST)

Ruhe	Ruhemessung	*5 min*
Psychische Belastung	**Bewerbungsgespräch (4 Fragen):** 1. Was ist der Beruf Ihrer Träume? 2. Warum sind Sie für diesen Beruf geeignet? 3. Nennen Sie drei relevante Schwächen. 4. Welches Gehalt halten Sie für angemessen?	*17 min*
	Kopfrechnen (4 Fragen) 5. Rechnen Sie fortlaufend: 1023 – 13 6. Rechnen Sie fortlaufend: 1023 – 13 + 2 7. Rechnen Sie fortlaufend: 1023 – 13 – 2 8. Nennen Sie alle Primzahlen bis 100	
Ruhe	Ausführliches Debriefing Transfer auf das Ergometer	*8 min*

Abbildung 4: Angepasster Trier Social Stress Test (TSST): Blutdruckmessungen werden durch die roten Markierungen angezeigt. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

Simuliertes Bewerbungsgespräch

Nach der Ruheblutdruckmessung nahm der Versuchsleiter in einem weißen Laborkittel drei Meter entfernt vor den Probanden Platz. Er stellte sich vor und erklärte den Studienteilnehmern, dass sie nun ein Bewerbungsgespräch simulieren würden. Dabei posi-

tionierte der Versuchsleiter eine deutlich sichtbare Uhr und eine Kamera vor den Probanden. Er teilte ihnen mit, dass er Fragen stellen würde, die innerhalb von 60 Sekunden in Richtung der Kamera zu beantworten seien. Während der gesamten physischen Belastung vermied der Versuchsleiter Blickkontakt, um standardisierte Bedingungen herzustellen und den Studienteilnehmern soziale Unterstützung im Sinne des TSST zu entziehen. Vor Beginn des Bewerbungsgesprächs wurde den Probanden ausdrücklich erklärt, dass sie während der 60 Sekunden ununterbrochen sprechen sollten. Nach der Beantwortung jeder Frage erfolgte eine Blutdruckmessung, während derer die Probanden angewiesen waren, nicht zu sprechen. Zeitgleich zu den Blutdruckmessungen las der Versuchsleiter die nächste Frage vor und erklärte den Probanden, dass sie unmittelbar nach Abschluss der Blutdruckmessung mit der Beantwortung der jeweiligen Frage beginnen sollten.
Die vier Fragen des simulierten Bewerbungsgesprächs lauteten:

1. „Stellen Sie sich vor Sie befinden sich in einem Bewerbungsgespräch für den Job Ihrer Träume. Erklären Sie in 60 Sekunden um welchen Beruf es sich handelt und wieso? Die Zeit beginnt jetzt.“
2. „Erklären Sie, inwiefern Sie besser als andere Menschen aus Ihrem Umfeld für diesen Job geeignet sind. Die Zeit beginnt jetzt.“
3. „Erklären Sie Ihre drei größten, für diesen Job relevanten Schwächen. Die Zeit beginnt jetzt.“
4. „Erklären Sie, welches Gehalt Sie für diesen Job als angemessen empfinden. Beachten Sie, dass die Personalverwalter, die dieses Gespräch beurteilen, etwa 3.200€ brutto verdienen. Die Zeit beginnt jetzt.“

Kopfrechenaufgaben

Nach Abschluss der Bewerbungsgesprächssimulation kündigte der Versuchsleiter an, dass nun Kopfrechenaufgaben folgen würden. Die Probanden hatten erneut 60 Sekunden Zeit für die Beantwortung jeder einzelnen Aufgabe. Der Versuchsleiter erklärte, dass die Studienteilnehmer bei einem Fehler von vorne beginnen müssten, ohne jedoch näher darauf einzugehen, um welche Art von Fehler es sich handelte. Im Falle eines Fehlers reagierte der Versuchsleiter schlicht mit: „Falsch. Bitte beginnen Sie von vorne.“

Der Versuchsleiter stellte insgesamt diese vier Kopfrechenaufgaben:

1. „Nun fahren wir mit einigen Rechenaufgaben fort. Ich werde Ihnen gleich eine Zahl nennen, mit der Sie immer wieder bestimmte Rechenaufgaben durchführen

sollen. Sie haben insgesamt 60 Sekunden für diese Aufgabe Zeit. Als Beispiel: Ich nenne Ihnen die Zahl 14 und sage Ihnen, Sie sollen immer 2 davon abziehen. Die richtige Antwort wäre also: 14, 12, 10, 8, und so weiter. Sollte Ihnen während der Aufgabe ein Fehler unterlaufen, werde ich Sie darauf hinweisen. Sie beginnen die Aufgabe dann wieder von vorne.
Ziehen Sie immer 13 von 1023 ab. Die Zeit läuft ab jetzt."

2. „Nun etwas schwieriger. Ziehen Sie immer 13 von der letzten Zahl ab und addieren sie dann 2. Die Zahl ist 1023. Die Zeit läuft ab jetzt."
3. „Ziehen Sie immer erst 13 und dann 2 von der letzten Zahl ab. Die Zahl ist 1023. Die Zeit läuft ab jetzt."
4. „Nun zur letzten Aufgabe. Nennen Sie alle Primzahlen bis 100 in aufsteigender Reihenfolge. Die Zeit läuft ab jetzt."

Wir führten nach Abschluss des TSST ein ausführliches Abschlussgespräch (Debriefing) mit den Probanden durch. In dessen Rahmen klärten wir die Studienteilnehmer darüber auf, dass die Kamera nur als Attrappe diente und keine Aufzeichnung stattfand. Zudem betonten wir, dass das Experiment ausschließlich zur Ausübung von mentalem Stress konstruiert war. Wir legten aus zwei Gründen besonderen Wert auf ein umfangreiches und effektives Debriefing:

1. Wir wollten sicherstellen, dass die Teilnahme an diesem Abschnitt des Experiments insgesamt eine positive Erfahrung für die Probanden darstellte.

2. Ein effektives Debriefing ermöglichte uns die Untersuchung einer rein physischen Stressreaktion der PEP im zweiten sich direkt anschließenden Abschnitt des Experiments auf dem Belastungs-Ergometer.

2.3.2 Physische Belastung

Nach dem Debriefing transferierten wir die Probanden auf das Ergometer. Da sowohl psychische als auch physische Belastungsphasen im selben Raum stattfanden, mussten wir die Messungen nur für wenige Minuten unterbrechen.
Sobald die Studienteilnehmer ihre Ruheherzfrequenz wieder erreicht hatten, begannen wir mit dem zweigipfligen Belastungsprofil. Die Probanden sollten bei etwa 60 Umdrehungen pro Minute gleichmäßig treten.

Das zweigipflige Belastungsprotokoll wurde gewählt, um zwei mögliche Effekte zu untersuchen. Einerseits könnten wir in einem zweigipfligen Belastungsprofil mögliche Habituationseffekte erkennen, die sich durch eine unterschiedliche PEP-Reaktion auf die zweite Belastung zeigen würden. Andererseits würden Unterschiede in den Erholungsphasen und im zweiten Anstieg auf eine mögliche Hystereseresponse hinweisen. Beide Effekte wären in einer eingipfligen Belastung nicht abbildbar.

Wir erhöhten die körperliche Belastung in gewichtsadaptierten Stufen. Eine Stufe entsprach 0,4 W mal Körpergewicht in kg gerundet auf 5 W. Ein 98kg schwerer Proband trat somit 40 W (98 x 0,4 = 39,2 W → Rundung auf 40 W) auf der ersten Stufe, 80 W auf der zweiten Stufe und jeweils 40 W mehr auf jeder kommenden Stufe.

Nach einer Minute auf der jeweiligen Belastungsstufe wurde eine Blutdruckmessung gestartet, während derer die Probanden gleichmäßig weitertraten. Um optimale Bedingungen für die Blutdruckmessung zu herzustellen, wurde der rechte Arm der Probanden mit einer Armstütze immobilisiert. Zusätzlich sollten die Studienteilnehmer den rechten Arm während der Messung so locker wie möglich halten. Nach Abschluss der Blutdruckmessung wurde die Last um eine Belastungsstufe erhöht. Wir steigerten die Belastung, bis die Probanden 80 Prozent ihrer maximalen Herzfrequenz (220 - Alter in Jahren) erreicht hatten oder aus anderweitigen Gründen, wie beispielsweise muskulärer Erschöpfung, abbrechen mussten.

Erreichten die Versuchspersonen ihre Zielherzfrequenz, sollten sie nach Abschluss der folgenden Blutdruckmessung das Treten pausieren. Es folgten drei Blutdruckmessungen in Ruhe, wobei jede Messung 60 Sekunden nach Abschluss der vorherigen Messung startete.

Anschließend begannen die Studienteilnehmer erneut zu treten. Sie starteten auf der vorletzten erreichten Belastungsstufe des ersten Gipfels. Analog zum ersten Belastungsgipfel initiierten wir nach 60 Sekunden auf dieser Belastungsstufe eine Blutdruckmessung. Nach Abschluss dieser Messung erhöhten wir die Belastung um eine Stufe, sodass die maximale Last des zweiten Gipfels der maximalen Last des ersten Gipfels entsprach. Auf der letzten, höchsten Belastungsstufe führten wir dann zwei Blutdruckmessungen mit 60 Sekunden Abstand zwischen Abschluss der ersten und Start der zweiten Blutdruckmessung durch. Es fanden also zwei Messungen auf der höchsten Belastungsstufe statt. Abschließend folgten drei Blutdruckmessungen (Start jeweils 60 Sekunden nach Abschluss der vorherigen Blutdruckmessung) in Ruhe. (Abbildung 5)

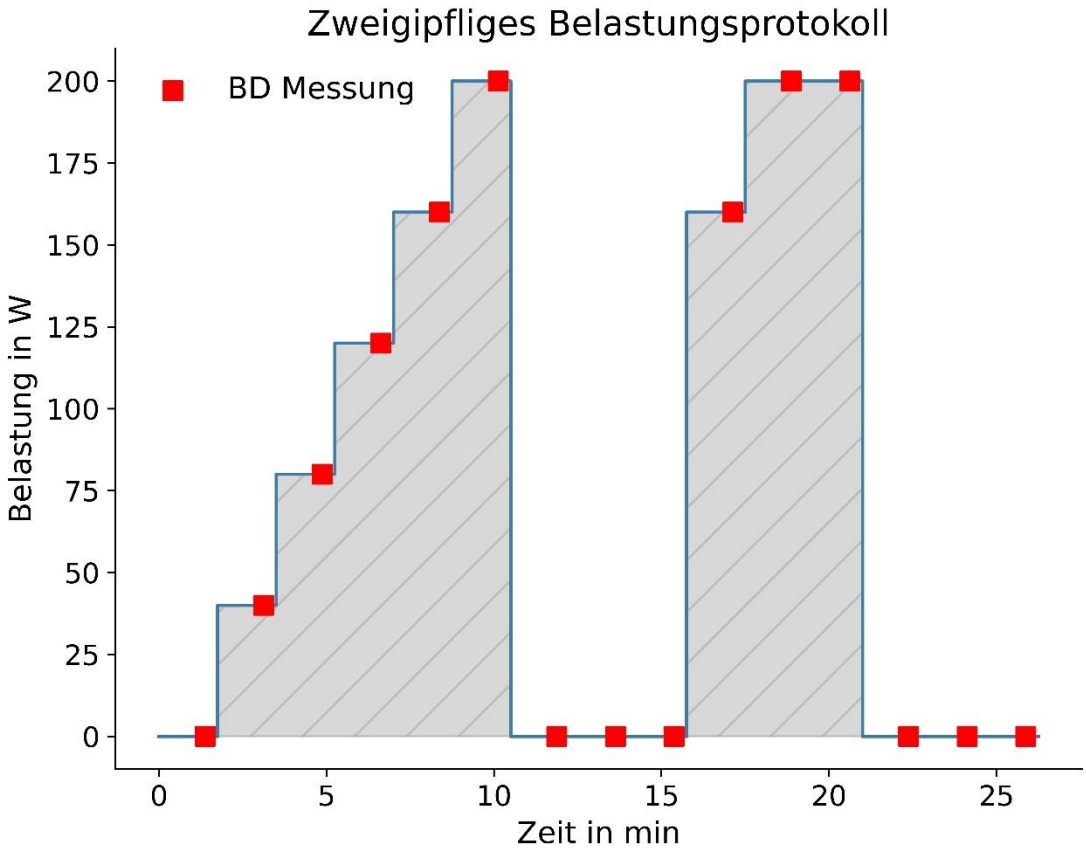

Abbildung 5: Zweigipfliges Belastungsprofil: Als Beispiel für das zweigipflige Belastungsprofil wurde ein Proband mit einem Gewicht von 100 kg verwendet. Die Belastungsstufen betrugen 0,4 W/kg, was in diesem Fall 40 W entspricht. Nachdem die Probanden eine Minute auf der jeweiligen Belastungsstufe gleichmäßig getreten hatten, wurde eine Blutdruckmessung gestartet (rot, etwa 45 Sekunden Messdauer). Die Probanden pausierten das Treten während den Blutdruckmessungen nicht. *(eigene Illustration)*

2.4 Datenanalyse und Statistik

Die statistische Analyse wurde in Beratung mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité durchgeführt. Bei Vergleich multipler Gruppen haben wir die konservative Bonferroni-Korrektur angewandt. Das Signifikanzniveau für Alpha-Fehler wurde auf $p \leq 0{,}05$ festgelegt.

2.4.1 Qualitätskontrolle der Daten

Wir führten eine Qualitätskontrolle der Impedanz-Kardiographie-Daten für alle Probanden durch. Hierbei wurden Messfehler durch abnormal schnelle Änderungen der Herzfrequenz (Änderung >30% in weniger als drei Sekunden) ausgeschlossen. Wie vom Hersteller empfohlen, haben wir die Rohdaten der Impedanz-Kardiographie zur weiteren Datenverarbeitung über vier Herzschläge gemittelt.
Bei den Blutdruckmessungen wurde eine Überprüfung auf störungsfreie Aufpump- und Ablassvorgänge durchgeführt. Alle Messungen, bei denen während des Ablassvorgangs ein Anstieg des Manschettendrucks von mehr als 8 mmHg auftrat, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dies führt zu einer erheblichen Steigerung der Messgenauigkeit.[11]

2.4.2 Startpunkt der PEP

Um den Startpunkt der PEP für die weiteren Analysen festzulegen, haben wir zwei prominente Spannungsänderungen des EKG untersucht: die Q- und die R-Zacke. Während die Q-Zacke den physiologisch korrekten Beginn der PEP mit Beginn der Depolarisation des interventrikulären Septums repräsentiert, ist die Bestimmung der R-Zacke technisch weniger anspruchsvoll. Die R-Zacke hat normalerweise eine deutlich höhere Amplitude als die Q-Zacke, wodurch sie leichter zu erkennen und zu messen ist, besonders bei einem ungünstigen Signal/Rausch-Verhältnis oder anderweitig verminderter Signalqualität.

Wir haben beide PEP-Startpunkte mittels Korrelationsanalyse verglichen und die Änderungen in der Q-R-Zeit sowie deren Abhängigkeit von psychischer und physischer Belastung analysiert.

2.4.3 Dynamik der PEP unter Belastung

Es wurden gemischt lineare Modelle (IBM SPSS Statistics 26) verwendet, um die Variabilität der PEP, unter psychischer und physischer Belastung im Vergleich zur Ruhe zu beurteilen. Für die psychische Belastung wurde die PEP zum Ende der Blutdruckmessung nach der Beantwortung der jeweiligen Frage des TSST mit dem Ruhewert verglichen. Während der Blutdruckmessung sprachen die Probanden nicht.

Für die physische Belastung wurde die PEP am Ende der Blutdruckmessung der jeweiligen Belastungsstufe mit der PEP in Ruhe verglichen. Während der Blutdruckmessung wurde die physische Belastung nicht pausiert.

Alle weiteren Analysen, im Besonderen Regressionsanalysen durch sowohl lineare Regression als auch nichtlineare R^2-Berechnungen, haben wir mit der Scikit-learn Bibliothek in Python 3 durchgeführt.[58]

2.4.4 Beurteilung der Belastungssituation anhand der PEP und Herzfrequenz

Der *k-nearest-neighbour-Classifier* wurde mit individuellen Probandenmittelwerten für Ruhe, psychischer (TSST) und physischer (Ergometer) Belastung trainiert. Es wurden jeweils die Mittelwerte des gesamten Abschnittes verwendet. Ziel war es, anhand der Mittelwerte von PEP und Herzfrequenz auf den Belastungszustand (Ruhe, physische oder psychische Belastung) zu schließen.

Ein *k-nearest-neighbour-Classifier* ist eine Methode des Machine Learning, bei der in diesem Beispiel der Belastungssituation (Ruhe, psychische oder physische Belastung) eines Probanden anhand der Herzfrequenz- und PEP-Mittelwerte basierend auf den Belastungsreaktionen von Probanden mit ähnlichen Herzfrequenz- und PEP-Mittelwerten vorhergesagt wird.

Gemäß des Verhaltenskodex für Machine Learning Anwendungen haben wir auf eine strikte Trennung von Trainings- und Testdaten mit probandenspezifischen Trainings-Test-Split geachtet. Das bedeutet, dass alle drei Werte eines jeden Probanden entweder der Trainings- oder der Testgruppe zugeordnet waren.

Anschließend haben wir den *Classifier* mittels einer 80/20 *k-fold*-Validierung bewertet. Beim 80/20 *k-fold*-Verfahren wird ein Datensatz in 80% Trainingsdaten und 20% Testdaten aufgeteilt. Dazu wird der Datensatz in fünf gleich große Teilmengen unterteilt, wobei der *Classifier* insgesamt fünfmal trainiert und getestet wird. Jeweils eine andere Teilmenge wird als Testdaten verwendet. Am Ende werden die Ergebnisse aller fünf Tests gemittelt, um eine möglichst belastbare Bewertung des *Classifiers* zu ermöglichen.

2.4.5 Intraindividuelle Variabilität der PEP

Um individuelle Unterschiede in Ruhe und unter psychischer sowie physischer Belastung zu visualisieren, haben wir die Daten der Ruhemessung, der ersten Frage des TSST (als empirisch maximale Reaktion auf die psychische Belastung) und der letzten und damit maximalen physischen Belastungsstufe auf dem Fahrradergometer in einem Boxplot miteinander verglichen. Die Unterschiede wurden mit einer Einweg-ANOVA analysiert.

2.4.6 Einfluss der PEP auf ein PWV basiertes Blutdruckmodell

Mit dem Ziel die Rolle der PEP bezüglich der aus der PAT berechneten PWV und der damit verbundenen Blutdruckbestimmung einzuordnen, verwendeten wir eine bereits veröffentlichte und oft zitierte Beziehung zwischen PWV und BD.[12]

$$PWV = \frac{0{,}5 \cdot Körpergröße\ (in\ cm)}{PAT\ (in\ ms)}$$

$$BP_{PAT} = 700 \cdot PWV \cdot e^{(-1 \cdot PWV)} + 766 \cdot PWV^9 - (BP_{PAT,cal} - BP_{cal})$$

PWV = Pulswellengeschwindigkeit, englisch: pulse wave velocity, PAT = Pulsankuftszeit, englisch: pulse arrival time (zwischen R-Zacke und peripherer Ankunft der Pulswelle), $BP_{PAT,cal}$ *= PAT-Blutdruck zum Kalibrierungszeitpunkt,* BP_{cal} *= Referenzblutdruck bei Kalibrierung, e = Eulersche Zahl*

Als Körpergröße haben wir 1,80 m in die Formel eingesetzt. Um die tatsächliche Laufzeit der Pulswelle von Blutauswurf des Herzens bis zur Ankunft in der Peripherie zu bestimmen, errechneten wir die Pulstransitzeit (PTT, englisch: *pulse transit time*) aus PAT minus der PEP.

Zu diesem Zweck haben wir zunächst die Höhe der PEP für verschiedene BD anhand der von uns erhobenen Daten mittels einer Regression dargestellt. Anschließend haben wir die intra- und interindividuelle PEP-Variabilität genutzt, um die Unsicherheit in der Schätzung der PEP zu quantifizieren. Dadurch konnten wir Konfidenzintervalle für eine Standardabweichung (SD, 67% Intervall) und zwei SD (95% Intervall) für die PTT bestimmen.

So wurde der Einfluss der PEP auf PWV-basierte Blutdruckbestimmung ermittelt, beziehungsweise die durch PEP-Schätzung oder Vernachlässigung entstandene Unsicherheit geschätzt.

3. Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Datensatzes

Tabelle 1: Datensatzzusammensetzung: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

	Gesamt (N = 71)		**Männer (N = 34)**		**Frauen (N = 37)**	
	MW	***SD***	***MW***	***SD***	***MW***	***SD***
Alter in Jahren	21.9	2.8	21.4	2.3	22.3	3.2
Größe in cm	175.2	9.9	183.3	7.1	167.6	4.9
Gewicht in kg	68.8	13.0	79.2	10.1	59.2	6.2

Die Studie wurde an 71 jungen und gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 35 durchgeführt. (Tabelle 1)

Es mussten keine Probanden nach Terminabschluss aufgrund der Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden.

Zwei der Probanden haben nur an dem physischen Belastungsabschnitt teilgenommen, wohingegen ein Studienteilnehmer aufgrund von Unwohlsein nach dem psychischen Stressteil abbrechen musste. Bei einem weiteren Probanden trat ein technisches Problem mit der Impedanz-Kardiographie auf, sodass von diesem Studienteilnehmer keine Daten in die weitere Auswertung einfließen konnten.

Demzufolge ergab sich ein Datensatz von 68 Studienteilnehmern für den psychischen und 69 für den physischen Belastungsabschnitt.

3.2 Startpunkt der PEP

Die Korrelation zwischen der PEP, bestimmt ab der Q-Zacke, und derjenigen ab der R-Zacke im EKG betrug r = 0,98 (p < 0,001). (Abbildung 6)

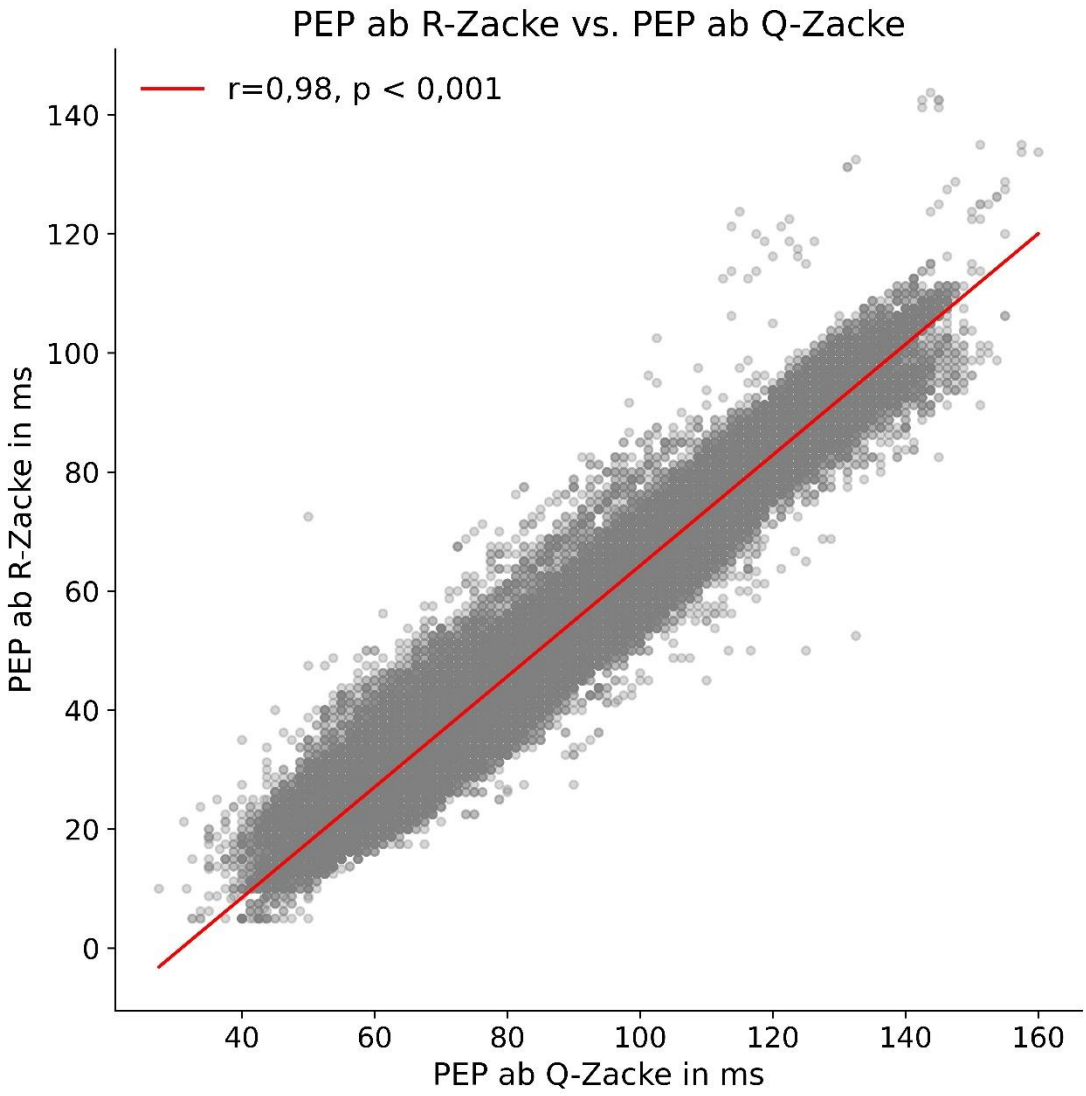

Abbildung 6: PEP ab Q-Zacke vs. PEP ab R-Zacke: Es zeigte sich eine Korrelation von r = 0,98 (p < 0,001) für die verschiedenen Startpunkte (Q- und R-Zacke des EKGs) der PEP. *(eigene Illustration)*

3.3 Charakterisierung der PEP

3.3.1 Intraindividuelle Variabilität der PEP in Ruhe

Um die Variabilität der PEP in Ruhe zu beurteilen, haben wir die Impedanz-Kardiographie in den 60 Sekunden vor der ersten Ruheblutdruckmessung betrachtet. Vor Start der Messung der Impedanz-Kardiographie befanden sich die Probanden für fünf Minuten in absoluter Ruhe.

Die einfache SD (67% der Werte) der PEP im Vergleich zur definierten Ruhemessung zum Zeitpunkt der Ruheblutdruckmessung betrug 4,5 ms, die zweifache SD (95% der Werte) 9,1 ms. (Abbildung 7)

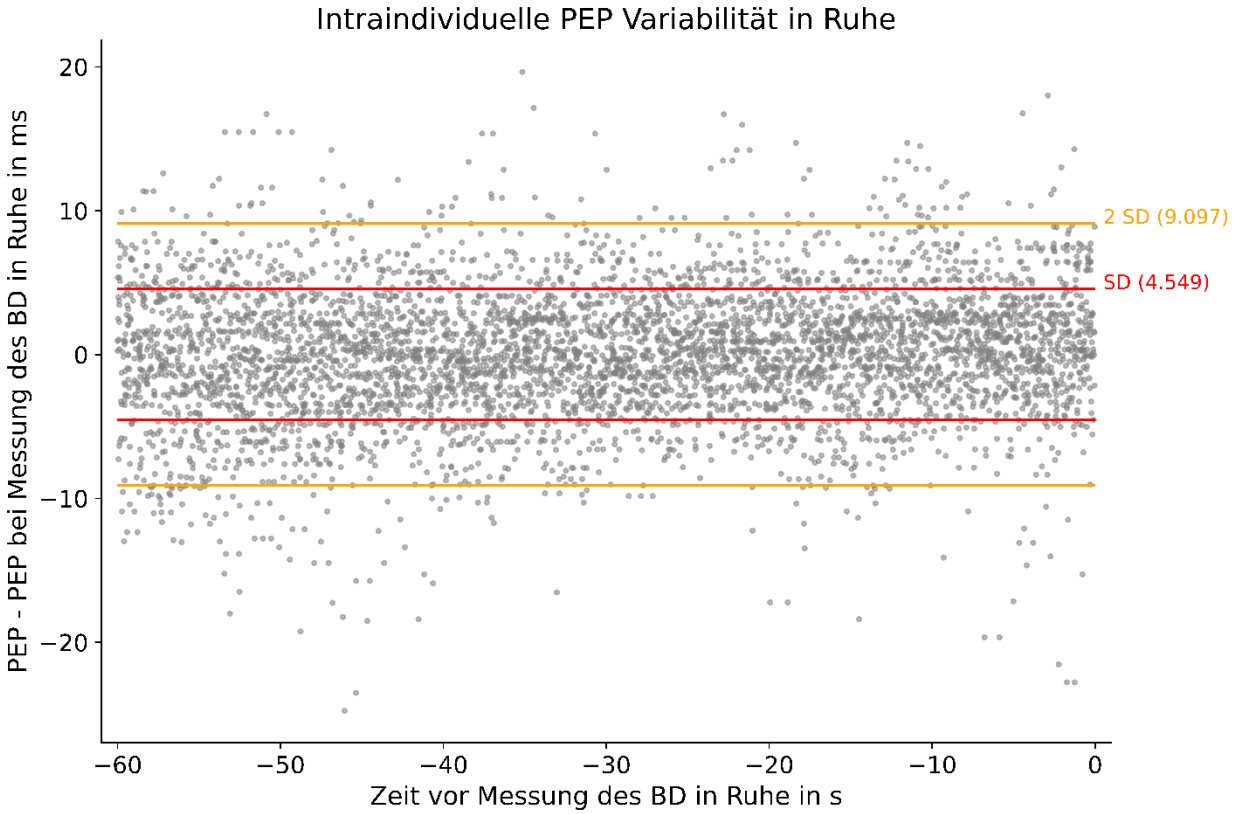

Abbildung 7: Individuelle PEP-Variabilität in Ruhe: Die Messungen wurden in den 60 Sekunden vor der Ruheblutdruckmessung durchgeführt: SD = Standardabweichung; Die SD von 4,5 ms symbolisiert eine geringe intraindividuelle PEP-Variabilität in Ruhe. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

Die Absolutwerte der PEP in Ruhe betrugen im Durchschnitt der Probandenmittelwerte von 104,4 ms. Für weibliche Probanden zeigte sich eine PEP in Ruhe von 101,6 ms und für männliche 107,8 ms. Wir konnten somit einen mittleren Geschlechtsunterschied von

6,2 ms (p = 0,043) identifizieren. Darüber hinaus fanden wir schwache Korrelationen der PEP in Ruhe zum Körpergewicht (R^2 = 0,13, p = 0,004) und der Körpergröße (R^2 = 0,08, p = 0,033).

3.3.2 PEP unter psychischer Belastung

Die PEP reduzierte sich unter der durch den modifizierten TSST ausgelösten mentalen Belastung. Im Verlauf des TSST zeigte sich eine verringerte PEP-Reaktion: Die PEP fiel bei der ersten gestellten Frage am stärksten und bei der zuletzt gestellten am geringsten ab.

Die erste Frage des psychischen Belastungsabschnitts führte zu einer Verringerung der PEP von durchschnittlich 14 Prozent. (Abbildung 8)

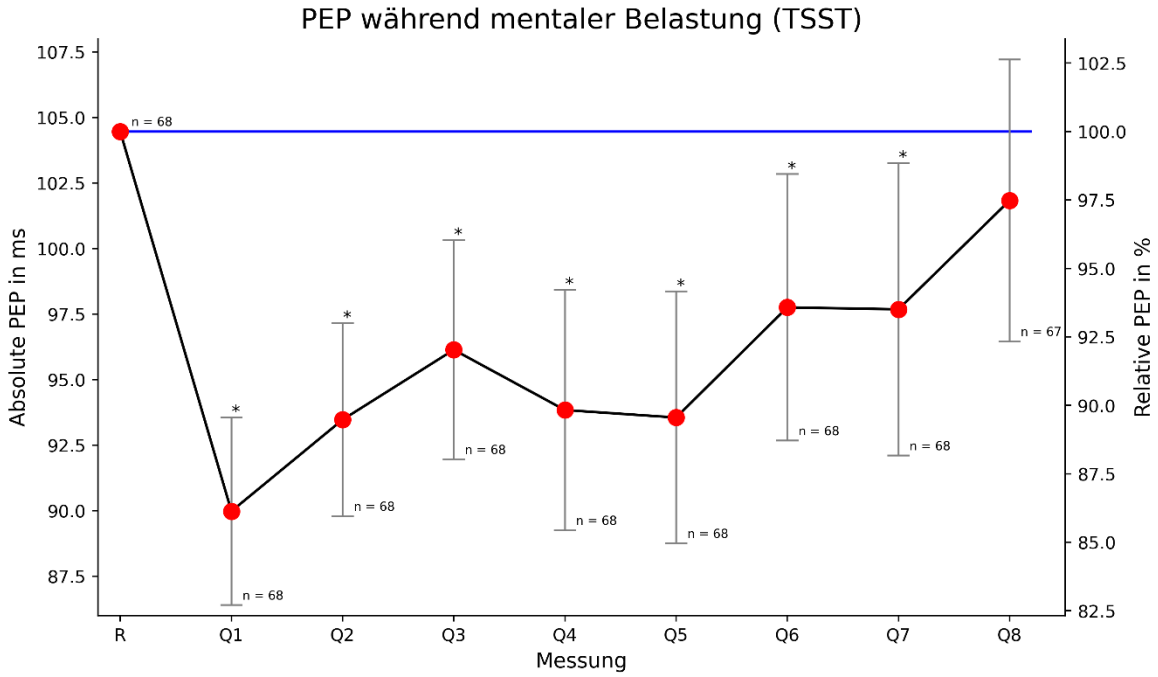

Abbildung 8: PEP während mentaler Belastung (TSST): „R“ markiert die Messung in Ruhe. „Q1“ – „Q8“ bezeichnet die Zeitpunkte am Ende der Blutdruckmessung nach den jeweiligen acht Fragen des TSST. Wir haben PEP-Messungen am Ende der jeweiligen Blutdruckmessung dargestellt und den Zeitpunkten Q1 – Q8 zugeordnet. Ungleiche Messanzahlen (n) sind auf Messausfälle der Impedanz-Kardiographie zurückzuführen. * = p < 0,05. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

3.3.3 PEP unter physischer Belastung

Die Verringerung der PEP war unter körperlicher Belastung stärker ausgeprägt als unter mentaler. Sie betrug 51,6% (53,9 ms) auf der höchsten körperlichen Belastungsstufe. (Abbildung 9)

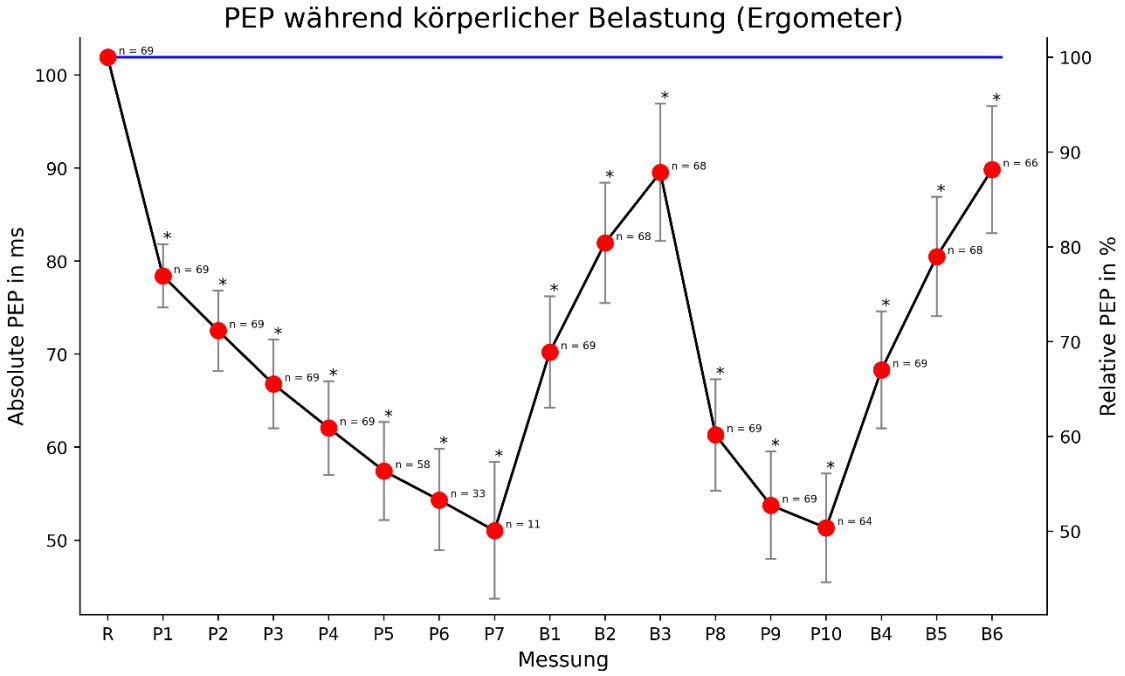

Abbildung 9: PEP während körperlicher Belastung (Ergometer): "R" bezeichnet eine Messung in Ruhe, "E1" - "E10" kennzeichnen die Messungen unter physischer Belastung und "B1" - "B6" markieren die Messungen während der Ruhephase. Wir haben PEP-Messungen am Ende der jeweiligen Blutdruckmessungen dargestellt. Abnehmende Messanzahlen sind auf das Erreichen der maximalen Herzfrequenz bei früheren Belastungsstufen zurückzuführen. * = $p < 0,05$. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

3.3.4 Interindividuelle Variabilität und Dynamik der PEP

Wir beobachteten große Unterschiede der PEP in absoluter Höhe in Ruhe und Dynamik unter Belastung zwischen den einzelnen Probanden. Es ergaben sich interindividuelle Unterschiede von fast 50% der PEP in Ruhe. Größere Unterschiede zeigten sich auch während des psychischen Belastungsabschnittes (siehe hier die erste Frage des TSST mit maximaler psychischer Stressreaktion), sowie für die Dynamik der PEP unter physischer Belastung (siehe hier die letzte Belastungsstufe des zweiten Gipfels als maximale

physische Belastung). Auch die Stärke der negativen Korrelation zwischen Herzfrequenz und PEP variierte zwischen den einzelnen Probanden. (Abbildung 10)

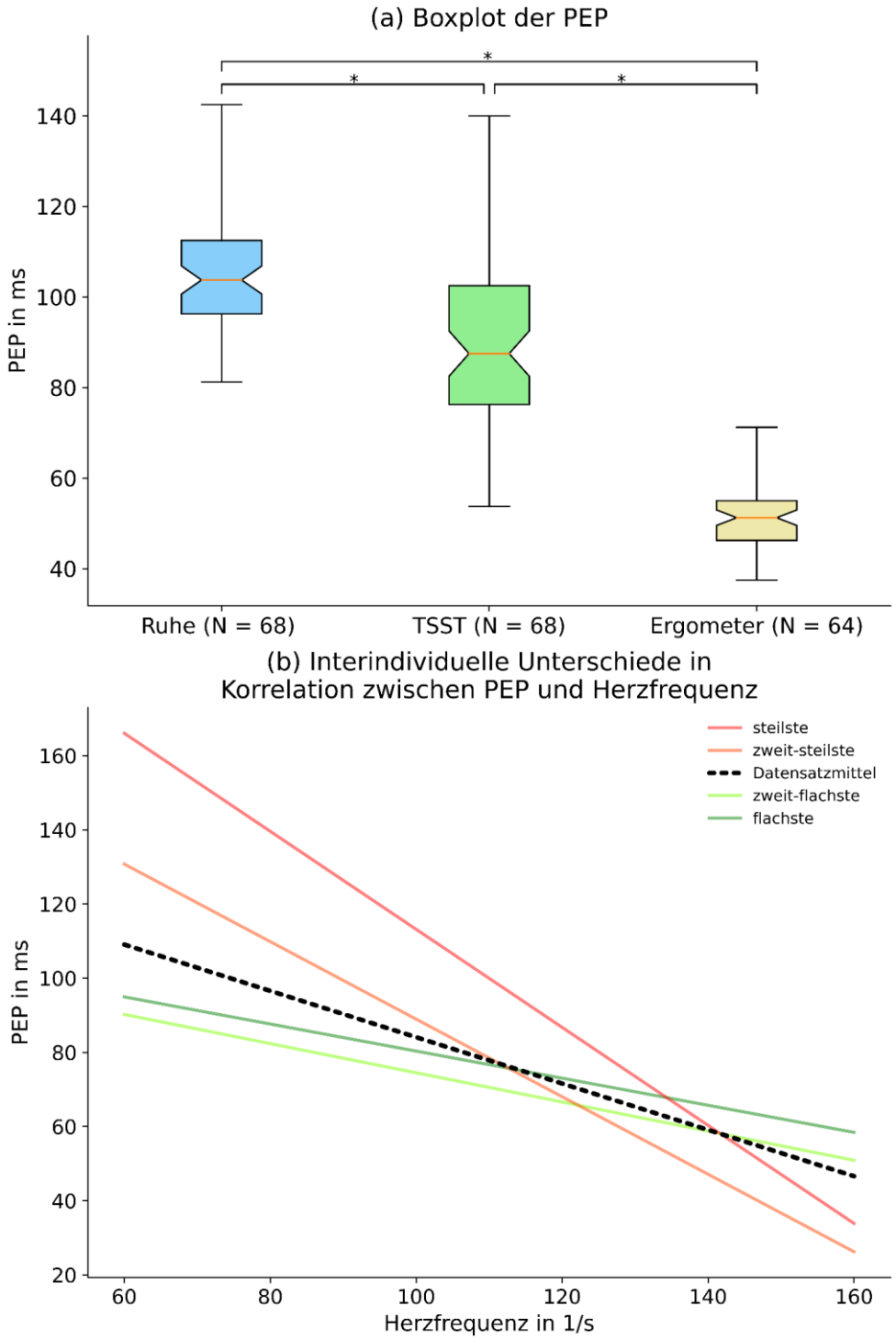

Abbildung 10: Interindividuelle Variabilität der PEP: Der obere Teil (a) der Abbildung zeigt einen Boxplot der individuellen PEP-Werte in Ruhe, bei der ersten TSST-Frage mit maximaler psychischer Stressreaktion und der letzten Stufe des zweiten Gipfels des Ergometerprofils als maximale physische Belastung. Breite Quartile und lange 95%-Konfidenzintervalle symbolisieren eine

große interindividuelle Variabilität. Der untere Teil (b) der Abbildung zeigt interindividuelle Unterschiede in der Korrelationssteigung zwischen Herzfrequenz und PEP. Die schwarze Linie gibt den Datensatzmittelwert an, während die grünen die flachsten und die roten Linien die steilsten Steigungen repräsentieren. * = p < 0,05. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

3.4 Korrelation von der PEP mit weiteren kardiovaskulären Parametern

Die PEP zeigte ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,55 (p < 0,001) zur Herzfrequenz. Unter den mit der Impedanz-Kardiographie aufgezeichneten bzw. abgeleiteten Parametern des kardiovaskulären Systems korrelierte der Heather Index am besten mit der PEP (R^2 = 0,56 für lineare Regression, R^2 = 0,64 für polynomischen Fit, p < 0,001). Die linksventrikuläre Ejektionszeit korrelierte mit einem R^2 von 0,31 (p < 0,001) zur PEP.
Für den systolischen Blutdruck ergab sich ein Bestimmtheitsmaß zur PEP von R^2 gleich 0,45 (p < 0,001). (Abbildung 11)

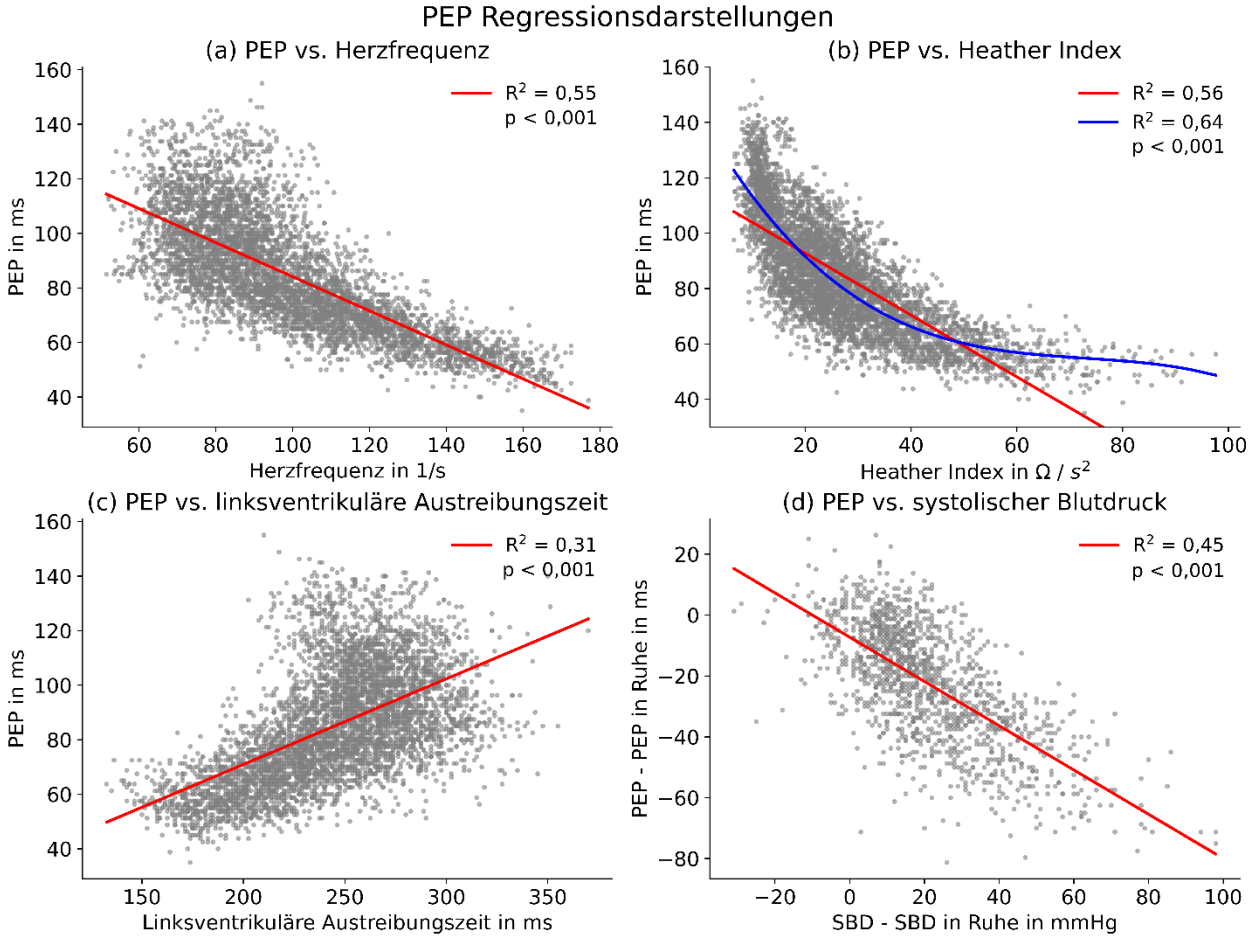

Abbildung 11: PEP Regressionsdarstellungen: Die Regression zwischen PEP und Herzfrequenz (a) zeigte ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,55 bei p < 0,001. Die Regression zwischen PEP und

Heather Index (b) zeigte ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,64 bei $p < 0{,}001$. Die Regression zwischen PEP und linksventrikulärer Austreibungszeit (c) ergab ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,31 bei $p < 0{,}001$. Aus der Regression zwischen PEP und systolischem Blutdruck (d) resultierte ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,45 bei $p < 0{,}001$. SBD = systolischer Blutdruck. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

Unter verschiedenen Belastungszuständen korrelierte die PEP unterschiedlich stark mit der Herzfrequenz.

Für den Ruhezustand ergab sich eine Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,06 ($p < 0{,}001$). Wir konnten für den psychischen Stress ein Bestimmtheitsmaß R^2 gleich 0,29 bei $p < 0{,}001$ beobachten. Die stärkste Korrelation zeigte sich für den physischen Belastungsabschnitt ($R^2 = 0{,}65$, $p<0{,}001$). (Abbildung 12)

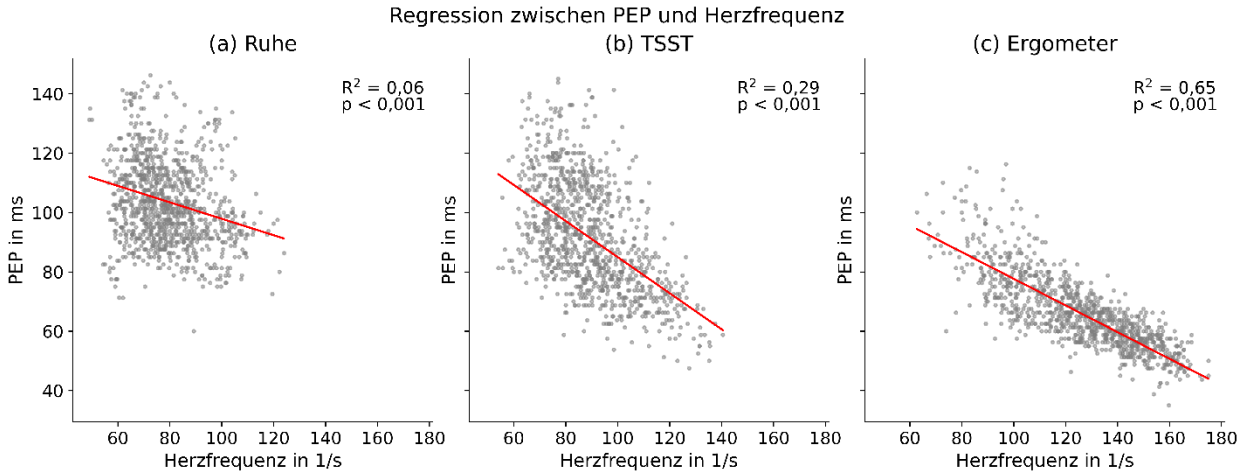

Abbildung 12: Regression zwischen PEP und Herzfrequenz: Die Korrelation von PEP und Herzfrequenz variierte in Abhängigkeit vom Belastungszustand. Für die Ruhe (a) ergab sich ein Bestimmtheitsmaß der Korrelation von $R^2 = 0{,}06$ ($p < 0{,}001$). Es zeigte sich für die psychische Belastung (b) ein R^2 von 0,29 ($p < 0{,}001$) und für die physische Belastung (c) von $R^2 = 0{,}65$ ($p < 0{,}001$). *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

3.5 Einordnung des Belastungszustandes durch PEP und Herzfrequenz *(k-nearest-neighbour-Classifier)*

Wir beobachteten unterschiedlich große PEP-Werte bei gleichen Herzfrequenzen unter den verschiedenen Belastungszuständen. Bei derselben Herzfrequenz war die PEP in Ruhe am höchsten und unter körperlicher Last am geringsten ($p < 0{,}001$).

Ein auf PEP und Herzfrequenz basiertes mathematisches Modell könnte somit in der Lage sein, zwischen Ruhe, psychischer und physischer Belastung zu unterscheiden.

Ein *k-nearest-neighbour-Classifier* erreichte einen positiven prädiktiven Wert von 93% und eine Sensitivität von 92% zur Bestimmung des Belastungszustandes anhand der PEP und der Herzfrequenz. (Abbildung 13)

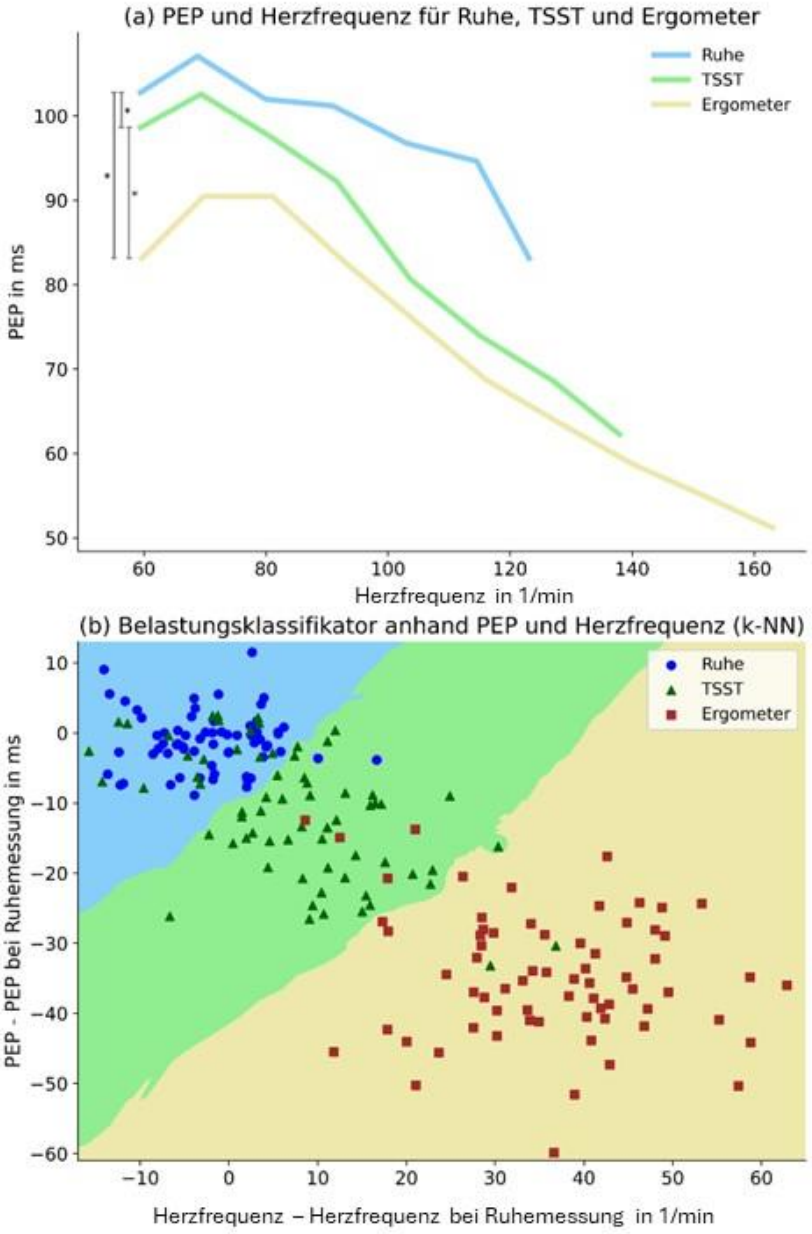

Abbildung 13: PEP und Herzfrequenz für *k-NN Classifier*: Die obere Teilabbildung (a) zeigt die PEP und Herzfrequenz jeweils als Mittelwert über alle Probanden während Ruhe, psychischer und physischer Belastung. Zur visuellen Darstellung wurde die PEP über einen Herzfrequenzbereich von 12 Schlägen pro Minute gemittelt. Die untere Teilabbildung (b) zeigt die Vorhersage des Belastungszustandes *(k-nearest-neighbour-Classifier)* anhand der Änderung der PEP und der Herzfrequenz im Vergleich zum Zeitpunkt der Ruheblutdruckmessung. Die Entscheidungsgrenzen des *Classifiers* sind durch farbige Flächen gekennzeichnet. Die Grenzen als annähernde Winkelhalbierende symbolisieren eine ähnlich große Bedeutung von PEP und Herzfrequenz für die Vorhersagekraft (ein ausschließlich auf Herzfrequenz basierter Prädiktor würde vertikale Entscheidungsgrenzen aufweisen). Patientenspezifische Mittelwerte in Ruhe werden als blaue Kreise, unter psychischer Belastung als grüne Dreiecke und physischer Belastung als rote Quadrate dargestellt. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

3.6 Einfluss der PEP auf PWV-basierte Blutdruckbestimmung

Wir verwendeten einen bereits publizierten Algorithmus zur Blutdruckbestimmung via PAT und berechneten alle nachfolgenden Werte für einen 1,80 m großen „Standardmenschen“ nach den Vorgaben der Originalpublikation.[13] (Abbildung 14 a)
Eine polynomische Regression zwischen PEP und systolischem BD ermöglichte uns die Abschätzung der PEP in Abhängigkeit des BD. (Abbildung 14 b)
Die Korrektur der PAT um die PEP erlaubte uns die Einschätzung des Anteils der PEP an der gesamten PAT. Somit konnten wir die Unterschiede zwischen PAT und PTT (PEP-bereinigt) und den Anteil der PEP an der PAT darstellen. (Abbildung 14 c & d)
Die entstehende Beziehung zwischen PTT und BD ist für die weitere Analyse von Bedeutung, da sie den eigentlich physiologisch begründbaren Zusammenhang zwischen BD und Gefäßsteifigkeit repräsentiert.

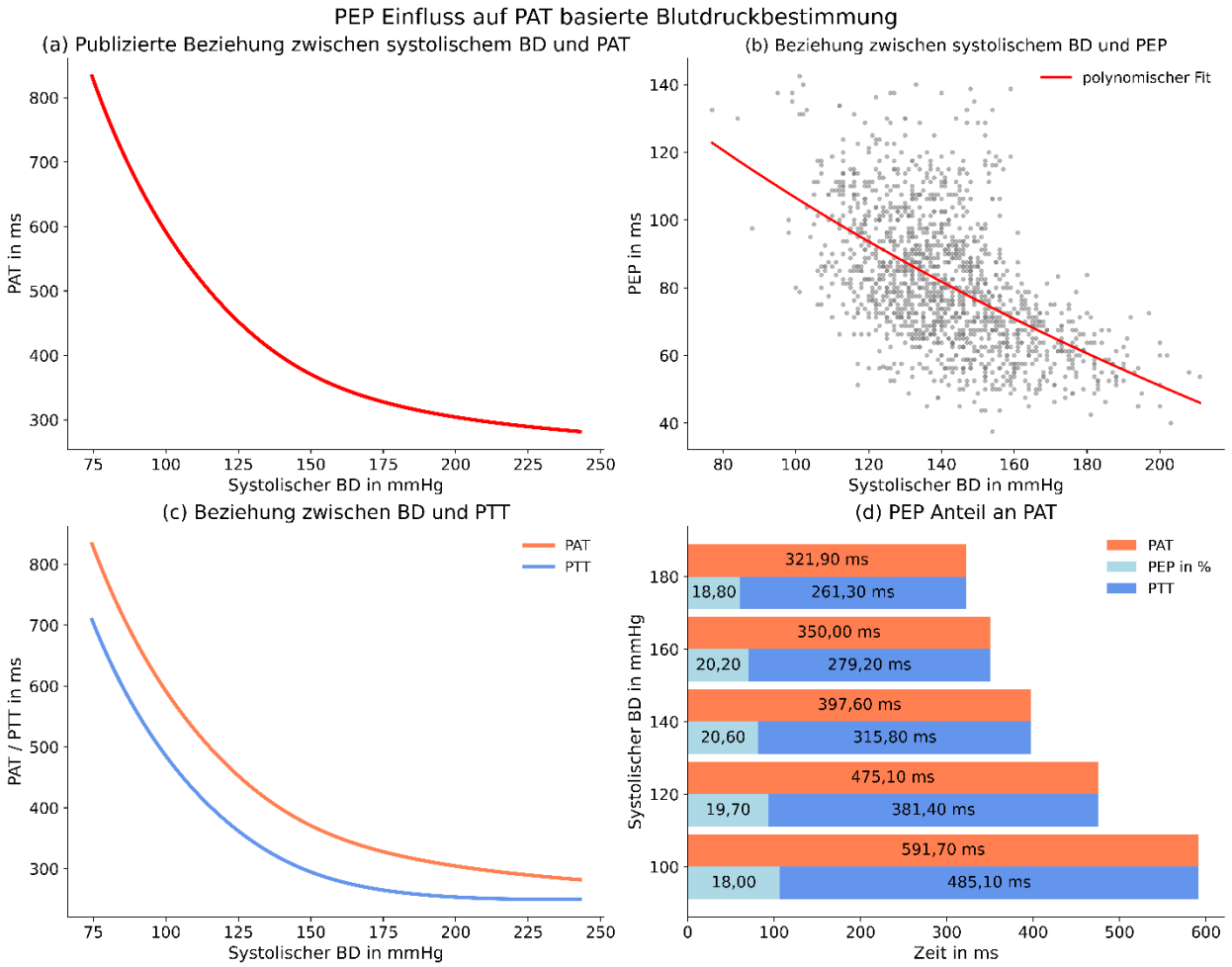

Abbildung 14: PEP Einfluss auf PAT basierte Blutdruckbestimmung: Teilabbildung (a) stellt eine bereits publizierte Beziehung zwischen dem systolischen BD und der PAT dar.[13] Teilabbildung (b) zeigt die Beziehung zwischen dem systolischen BD und der PEP, Teilabbildung (c) die um die PEP korrigierte PAT als PTT. Teilabbildung (d) stellt den jeweiligen Anteil der PEP an der PAT in Abhängigkeit vom systolischen BD dar. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

Die Daten (siehe Abbildung 14 b) zeigen, dass die PEP nur eine schwache Beziehung zum BD hat. Mit Hilfe der Standardabweichung der geschätzten PEP konnten wir Konfidenzintervalle für die Beziehung zwischen BD und PTT berechnen. (Abbildung 15 a) Dabei zeigt sich eine steigende Messunsicherheit der PAT basierten Methode zur Bestimmung des BD bei zunehmenden BD ab. Ab einem systolischen BD von > 152 mmHg

ist die Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle (2 SD) aufgrund der steigenden Messunsicherheit nicht mehr möglich. Die Bestimmung der 67%-Konfidenzintervalle (1 SD) ist bis 186 mmHg möglich. (Abbildung 15)

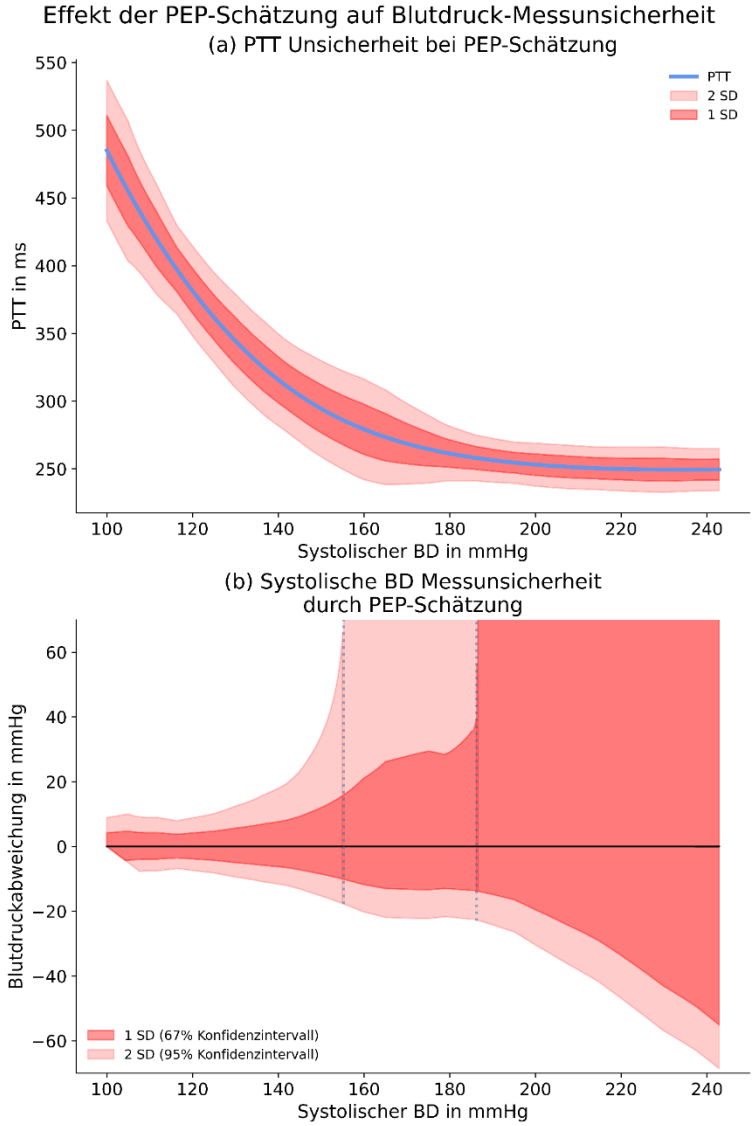

Abbildung 15: Effekt der PEP-Schätzung auf Blutdruck-Messunsicherheit: Die obere Teilabbildung (a) zeigt die Unsicherheit der Bestimmung der PTT über das EKG, wenn die PEP nicht direkt gemessen, sondern in Abhängigkeit des systolischen BD geschätzt wird. Die untere Teilabbildung (b) präsentiert die resultierende Messunsicherheit des systolischen Blutdrucks über die PAT/BD-Methode bei Schätzung der PEP. Größere Messunsicherheiten wären zu erwarten, wenn die PEP nicht geschätzt, sondern ignoriert würde. *(modifiziert nach Pilz et al., 2023)*

Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität in Ruhe-PEP und der ausgeprägten Dynamik, würde die Messunsicherheit des systolischen BD weiter ansteigen, wenn die PEP ignoriert oder nicht berücksichtigt wird.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Charakteristik der PEP und ihr Einfluss auf die Blutdruckbestimmung anhand der PWV untersucht.
Unsere Ergebnisse zeigen, dass die PEP ein Parameter von hoher interindividueller Variabilität ist, der sich unter physischer und psychischer Belastung stark verändert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass eine Bestimmung des BD über die PAT-Methode ohne direkte Messung der PEP nur mit großer Messunsicherheit möglich ist.

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die PEP in Ruhe weist eine geringe intraindividuelle Variabilität auf. Sie zeigt hohe interindividuelle Unterschiede, sowohl in den Absolutwerten als auch in ihrer Dynamik bei sich ändernden Belastungssituationen. Die PEP wird insbesondere unter physischer Belastung deutlich kleiner.
Es bestehen relevante Korrelationen zwischen PEP und anderen Parametern des kardiovaskulären Systems, wobei die Stärke der Korrelation vom jeweiligen Belastungszustand abhängt.
Mit einem *k-nearest-neighbour-Classifier*s konnte anhand der PEP und der Herzfrequenz der aktuelle Belastungszustand zuverlässig vorhergesagt werden.
Eine Schätzung oder Vernachlässigung der PEP führt bei der PAT basierten Blutdruckbestimmung zu einer bedeutsamen, bei höheren BD weiter ansteigenden, Messunsicherheit.

4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die Arbeit bestätigt, dass die Impedanz-Kardiographie dazu geeignet ist, eine stabile und präzise Messung der PEP in Ruhe und unter verschiedenen Belastungssituationen durchzuführen.[26] Dabei ermöglicht die Darstellung der oberflächlichen Potentiale über die Zeit (EKG) und der Veränderungen im Thoraxwechselstromwiderstand (Impedanz) eine hohe Nachvollziehbarkeit der Daten.[49] Die Qualitätskontrolle mittels dieser Messtechnik ist gerade für physiologische Arbeiten entscheidend. Wir konnten wir in unserer

Arbeit bestätigen, dass die Impedanz-Kardiographie eine einfach durchzuführende Methode ist. Sie ist im Gegensatz der anderen zur Verfügung stehenden Methoden mit einem deutlich kleineren technischen Aufwand verbunden. Insbesondere die Doppler-Echokardiographie hängt stark von der Fertigkeit des Untersuchers und den körperlichen Voraussetzungen des Probanden ab.[59] Die Ballistokardiographie ist aufgrund ihrer sensitiven Messmethodik nicht für den Einsatz während körperlicher Aktivität geeignet.[38] Die übrigen Messansätze, die MRT oder die invasive Messung, sind aufgrund ihres technischen Aufwandes respektive der Gefährdung des Probanden und der räumlichen Limitation nicht für belastungsphysiologische Versuche zugänglich.

Die so durch die Impedanz-Kardiographie gewonnenen Ergebnisse unserer Studie bestätigen Befunde anderer Autoren, dass die PEP unter Ruhebedingungen eine geringe intraindividuelle Variabilität aufweist.[60]
Wir stellen in der vorliegenden Arbeit die herausragende Bedeutung der PEP für die Blutdruckbestimmung mittels PAT heraus. Dies beruht auf unserer Beobachtung der PEP als einen Parameter von hoher interindividueller Variabilität und hoher Dynamik, der insbesondere von mentaler oder körperlicher Belastung beeinflusst wird, sowie auf psychobiologischen Arbeiten.[44,47,48]

4.3 Interpretation der Ergebnisse im Anblick des aktuellen Forschungsstandes

In der Literatur wird sowohl die Q- als auch die R-Zacke des EKG als Startpunkt für die Bestimmung der PEP verwendet.[61,62] Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich die Q-R-Zeit mit steigender Herzfrequenz nicht signifikant verändert und zusätzlich eine geringe Gesamtvariabilität innerhalb der Probanden aufweist. Dies deutet darauf hin, dass in der Studienpopulation aus jungen und gesunden Probanden Änderungen in der PEP hauptsächlich auf Änderungen der Inotropie (kürzere isovolumetrische Kontraktionszeit) und weniger auf eine dromotrope Beschleunigung der Signalübertragung zurückzuführen sind. Entsprechend besteht eine sehr deutliche Korrelation zwischen den PEP-Werten bestimmt ab der Q- und R-Zacke des EKG. Folglich ist es vernachlässigbar, ob die Q- oder R-Zacke als Startpunkt der PEP verwendet wird. Da in den meisten EKG-Ableitungen die R-Zacke leichter präzise zu bestimmen ist, könnte in zukünftigen Arbeiten die R-Zacke als alleiniger Startpunkt angestrebt werden.

Wir können aufgrund des Probandenkollektivs von Gesunden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren keine Aussagen zur PEP bei pathologischen Zuständen des Herzens treffen. Es ist beispielsweise denkbar, dass sich Pathologien durch eine Verschiebung des Verhältnisses aus elektrischer Erregungsweiterleitungszeit und isometrischer Kontraktionszeit auszeichnen. Allerdings kann man derartige Effekte nur mit sehr hohen Abtastraten und entsprechend großen Probanden- bzw. Patientenzahlen untersuchen. So läge eine Änderung um 10% in der elektrischen Erregungsleitungszeit in der Größenordnung von 2-5 ms. Effekte in dieser zeitlichen Größenordnung können nur mit Abtastraten von mehr als 1.500 Hz zuverlässig detektiert werden (Abtasttheorem). Diese weithin akzeptierte Mindestrate zur Detektion von Effekten kann derzeit von keinem kommerziell erwerbbaren und validierten Impedanz-Kardiographiegerät (derzeit ~200 Hz) bereitgestellt werden.[63]

Es gibt Hinweise aus Studien, dass sich aufgrund einer reduzierten inotropen Reserve das Gleichgewicht bei älteren und kränkeren Patienten zunehmend in Richtung eines dromotropen Einflusses verschiebt.[64–67] Arbeiten, die sich in Zukunft auf ein älteres und/oder kränkeres Patientenkollektiv beziehen, sollten die potenziellen Änderungen im Verhältnis aus inotroper und dromotroper Adaptation auf Belastungssituationen berücksichtigen. Darüber hinaus ist es denkbar, dass die relative oder die absolute Änderung der PEP von Ruhe zur Belastung nicht nur von der individuellen inotropen Reserve abhängt, sondern auch ein objektiver Parameter für diese sein könnte. Damit eröffnet die PEP potenziell eine nicht-invasive und kostengünstige Möglichkeit das Voranschreiten herzbezogener Pathologien zu verfolgen. Die Bestimmung der PEP und ihrer Variabilität unter Belastung kann eine Möglichkeit darstellen, den individuellen Nutzen einer angewendeten Therapie (zur Verbesserung der Kontraktilität) zu bewerten und eine individualisierte und optimierte Therapie zu ermöglichen. Die Therapie, die zur größten Veränderung der PEP unter Belastung führt, sollte dann auch den positivsten Einfluss auf die inotrope Reserve haben. Eine solche, direkte Bestimmung eines fakultativ abrufbaren, positiv-inotropen Effekts wäre ein Beitrag zu einer individualisierten Herzinsuffizienztherapie.[68,69]

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die PEP sowohl unter psychischer (TSST) als auch unter physischer Belastung (Ergometer) deutlich abfiel. Während des TSST beobachteten wir den größten Effekt auf die PEP während der ersten Messung. Die darauffolgende Reduktion der PEP-Reaktion ist am ehesten auf einen Habituationseffekt zurückzuführen. Dieser Effekt ist nicht überraschend, da die wissenschaftliche Literatur einen merklichen Habituationseffekt während der Durchführung des TSST beschreibt. Es wurde jedoch ebenfalls beschrieben, dass es eine auch von uns beobachtete großen interindividuelle Variabilität in der initialen Stressreaktion und der subsequenten Habituationsreaktion gibt.[70,71]

Unter körperlicher Belastung zeigte die PEP eine stärkere Reduktion als bei mentalem Stress. Dies könnte über eine zunehmende Rekrutierung sympathischer und Inhibierung parasympathischer vegetativer Fasern bei zunehmender körperlicher Belastung begründet sein.[72,73] Diese Annahme wird von der deutlichen Korrelation der PEP zu anderen Surrogatparametern des sympathischen Tonus gestützt. Insbesondere hervorzuheben ist hierbei die ausgeprägte Korrelation zum Heather-Index, einem Kompositparameter der Impedanz-Kardiographie, der die gesamtsympathische Aktivierung des vegetativen Nervensystems abbilden soll.[53] Dennoch zeigt die nicht vollkommene Übereinstimmung der PEP mit Herzfrequenz, linksventrikulärer Auswurfzeit oder BD, dass die PEP einem eigenen, nicht ganzheitlich beschriebenen Regulationsmuster unterliegt, welches prädiktive und nutzbare Informationen bereithalten könnte. Die genaue klinische Nutzbarkeit der PEP muss in weiteren Studien an klinischen Patienten und größeren Kollektiven untersucht werden. Dabei könnte die möglichen prädiktiven Einsatzgebiete der PEP anhand etablierter Surrogatparameter wie der linksventrikulären Hypertrophie untersucht werden. Bei vielversprechenden Ergebnissen müsste die Anwendbarkeit der PEP in prospektiven Untersuchungen zu Endpunkten wie Gesamtüberleben oder kardiovaskulären Komplikationen untersucht werden.

Neben der hohen interindividuellen Variabilität der absoluten PEP in Ruhe ist auch die Korrelation zwischen PEP und Herzfrequenz in Abhängigkeit zum entsprechenden Belastungszustand unterschiedlich stark ausgeprägt. Sowohl unter mentaler als auch unter körperlicher Belastung zeigte sich eine stärkere Korrelation zwischen Herzfrequenz und PEP. Besonders stark ausgeprägt war dieser Zusammenhang für die physische Belas-

tung und für höhere Herzfrequenzen. Dieser Umstand legt nahe, dass die Synchronisation der beiden Parameter mit steigendem Sympathikotonus zunimmt. Dementsprechend könnte die PEP unter Mitberücksichtigung der Herzfrequenz als Marker für den aktuellen Sympathikotonus fungieren (siehe *k-nearest-neighbour Classifier*).
Die Korrelation zwischen Herzfrequenz und PEP ist jedoch nicht ausreichend stark und auch zwischen den Probanden und Belastungssituationen nicht zuverlässig genug, um die die PEP sinnvoll über die Herzfrequenz schätzen zu können.

Die unterschiedlichen Dispersionsmuster zwischen Herzfrequenz und PEP bieten auf der anderen Seite neue Möglichkeiten für Algorithmen, die den prädiktiven Wert der beiden Parameter in Kombination nutzen. Wir entwickelten ein mathematisches Modell, welches gut zwischen Ruhe, mentaler und körperlicher Belastung unterscheiden konnte. Dieses Modell könnte, basierend auf der Technik eines *k-nearest-neighbour Classifiers*, die Tür für eine PEP-basierte Stressüberwachung öffnen. Die möglichen Anwendungsfelder eines solchen Systems sind vielfältig, etwa in der Psychologie, der Schlafmedizin oder der sich in immer breiteren Bevölkerungsschichten durchsetzende Trend der Selbstoptimierung. Die Komplexität des eingesetzten Systems ist überschaubar. Die informationstechnologische Umsetzung der Algorithmen ist insbesondere mit Blick auf die benötigten Rechenleistungen und Speicherkapazitäten, auch für preiswerte, moderne Geräte problemfrei möglich. So können in der Zukunft einerseits komplexere und mehrdimensionale Modelle eingesetzt werden, um den prädiktiven Wert weiter zu erhöhen. Denkbar wären hier fortgeschrittene Machine Learning und Deep Learning Anwendungen. Andererseits ist das von uns entwickelte Modell bereits jetzt potenziell in der Lage in verschiedenen Situationen (z.B. in der stationären Überwachung) eingesetzt zu werden.
Angesichts der steigenden Nachfrage nach psychischen Gesundheitsdiensten und der zunehmenden Anzahl von klinischen Diagnosen in Psychologie und Psychiatrie [74,75] könnte ein solches System ein niederschwellig zugängliches und vor allem kosteneffektives Werkzeug sein, um die steigenden Patientenzahlen bei Bedarf mit Blick auf ihr objektivierbares Stresslevel zu „screenen“ und Therapieerfolge zu überwachen.

In der messtechnisch und medizinisch anspruchsvollen, gewichts- und volumenbeschränkten Welt der Raumfahrt sind leichte, kleine und einfach nutzbare Anwendungen von großer Bedeutung. Die für die vorliegende Studie verwendete Technik der Impedanz-

Kardiographie wird 2025 auf den vom Deutschen Luft- und Raumfahrtzentrum in Zusammenarbeit mit der Europäischen Raumfahrtbehörde ermöglichten Parabelflügen eingesetzt und an insgesamt 18 Probanden erprobt werden. Sofern sich bei diesen Flügen keine technischen oder sicherheitsrelevanten Bedenken zeigen und die Messtechnik die gewünschten Ergebnisse liefert, bekäme der Messansatz die ausreichende technische Freigabestufe, um in Zukunft für den Einsatz auf der Internationalen Raumstation oder neuen Programmen (z.B. Artemis Programm, NASA) eingesetzt zu werden. Diese dort generierten Daten helfen, die Methode für einen klinischen und allgemeineren Einsatz weiterzuentwickeln.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine Nichtberücksichtigung oder Schätzung der PEP zu großen Messunsicherheiten bei der PWV basierten Blutdruckbestimmung führt. Obwohl die PEP im Durchschnitt einen konstanten Anteil an der PAT hat, führte die hohe interinterindividuelle Variabilität und interindividuell unterschiedliche Dynamik der PEP zu großen Fehlern (= große Konfidenzintervalle) bei der Bestimmung der PTT über das EKG. Dementsprechend groß ist die Messunsicherheit für den systolischen BD. Die unsichere Schätzung der PEP insbesondere bei hohem BD spielt bei Patienten mit erhöhtem BD und klinischem Behandlungsimperativ eine große Rolle.
Die unbestrittene klinische Bedeutung einer präzisen und zuverlässigen Blutdruckmessung verdeutlicht sich in den international akzeptierten Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften wie der European Society of Hypertension oder der International Society of Hypertension.[76,77] Da die Schwächen der bisherigen Goldstandard Methode der maschettenbasierten Blutdruckmessung immer mehr bewusst werden und neben der medizinischen Verwendbarkeit von Messdaten auch der Patientenkomfort eine immer größere Rolle spielt, steigt der Wunsch nach einer alternativen Messtechnik.[11,24,78,79] So wurden Richtlinien entwickelt, nach denen manschettenlose Blutdruckmessgeräte validiert werden sollen.[80,81] Bis zur Abgabe dieser Arbeit konnte kein Gerät eine dieser Richtlinien erfüllen.

Die PEP kann ein entscheidender Grund für die unzureichende Messgenauigkeit PAT-basierte BD-Bestimmung sein. Die Messgenauigkeit von manschettenlosen Blutdruckmessgeräten kann jedoch durch Kalibrierung des Systems verbessert werden. Dabei wird auf die aktuelle PEP in Ruhe „geeicht“ (da ihr Anteil bei der Messung der PAT über das EKG nicht herausgerechnet wird). Allerdings nimmt die Effektivität der Kalibrierung und

dementsprechend die Messgenauigkeit der Methode mit zunehmender Dauer der Messung und in Situationen einer sich ändernden PEP ab.[62] Dieser Umstand stellt insbesondere für Patienten mit transienten, pathologischen Blutdruckveränderungen, wie beispielsweise bei Schlafapnoepatienten, eine enorme methodische Limitation dar.[82,83]

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine direkte Messung der PEP eine wertvolle Verbesserung für EKG-basierte PWV-Bestimmung darstellt. Obwohl wir die flächendeckende Integration der PEP in zukünftige PWV-BD Modelle stark befürworten, muss anerkannt werden, dass Systeme existieren, die vielversprechende Messergebnisse unter bestimmten Bedingungen aufweisen, ohne dabei die PEP zu berücksichtigen.[62,84,85] Dieser Umstand kann möglicherweise durch die Korrelation zwischen PEP und systolischem BD erklärt werden. Jedoch ist diese Korrelation zwischen den verschiedenen Probanden und Belastungszuständen verschieden, was eine personalisierte Diagnostik und Therapie für individuelle Patienten auf Basis dieser Technik deutlich erschwert. In Validierungsstudien sind die Geräte durch Kalibrierungen und Kohorteneffekte geschützt, bei denen sich die statistischen Unsicherheiten der einzelnen Messungen und bei einzelnen Individuen durch die große Zahl der Messungen herausmitteln.

4.4 Limitationen der Studie

Eine wesentliche Einschränkung dieser Arbeit liegt in der Gestaltung der Studienpopulation, bestehend aus jungen und gesunden Teilnehmern. Das Probandenkollektiv wurde bewusst gewählt, um zunächst das Verhalten der PEP in einem physiologischen Rahmen, ohne bestehende Vorerkrankungen oder Vormedikation, zu charakterisieren und zu interpretieren. Alter und Erkrankungen des kardiovaskulären Systems könnten die absolute Höhe der PEP, sowie die Dynamik erheblich beeinflussen. Damit könnte der Einfluss der PEP auf die PWV-basierte Blutdruckbestimmung in anderen Patientenkollektiven erheblich differieren. In unserer Studie zeigte sich, dass die PEP unter ansteigender Belastung abnahm, was darauf hinweist, dass PEP-reduzierende Faktoren verglichen mit PEP-steigernden Faktoren überwogen. Die Steigerung der Inotropie hat möglicherweise eine PEP-senkende Wirkung, während der Anstieg des diastolischen BD als aortaler Gegen-

druck der isovolumetrischen Kontraktion eine PEP-steigernde Rolle spielt. Wenn die inotrope Reserve mit steigendem Alter und kardiovaskulärer Morbidität abnimmt, könnte sich das Regulationsmuster der PEP entsprechend verschieben.[86,87]
Weiterhin nimmt die Gefäßsteifheit mit zunehmendem (vaskulärem) Alter zu, sodass die PWV regelhaft ansteigt. Dementsprechend ist die PAT bei älteren Menschen kleiner.[21,88] Änderung der PEP würden folglich stärker ins Gewicht fallen, da ihr relativer Anteil an der PAT (in Abgrenzung zur PTT) zunimmt.
In einer diverseren Studienpopulation müsste die interindividuelle Variabilität der PEP in Absolutwerten und Dynamik größer sein. Dieser Umstand verdeutlicht die Notwendigkeit, die PEP bei der PWV-Bestimmung zu berücksichtigen.
In dieser Studie wurde der Effekt von herz- und gefäßwirksamen Medikamenten nicht untersucht. Es ist denkbar, dass neben bestehenden Erkrankungen auch medikamentöse Interventionen einen erheblichen Einfluss auf die PEP haben und das Bild einer diversen, nicht abschätzbaren PEP weiter komplettieren.

4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Zukünftige Studien sollten weitere Einflussfaktoren auf die PEP, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, medizinische Vorerkrankungen oder Medikation, untersuchen.
Zusätzlich sollte der Zusammenhang zwischen PEP und anderen kardiovaskulären Parametern genauer betrachtet werden, um die Möglichkeit neuer diagnostischer Werkzeuge zu bewerten. Die Implementierung der PEP in PWV basierte Algorithmen zur Messung des BD kann zu einer verbesserten Messgenauigkeit und damit verbundenen Zuverlässigkeit führen. Dabei könnten fortschrittliche und kontinuierliche Messmethoden weitere Parameter der Impedanz-Kardiographie bereitstellen, die mit Hilfe moderner Deep Learning Algorithmen zu präzisen und robusten Anwendungen zur Blutdruckmessung ausgebaut werden könnten.
Eine Kalibrierungsmessung für Geräte zur kontinuierlichen Blutdruckmessung spielt eine entscheidende Rolle. Obwohl die absolute Höhe und Dynamik der PEP zwischen verschiedenen Individuen und Belastungssituationen erheblich variiert, kann eine Kalibrierung auf den individuellen PEP-Ruhezustand dazu beitragen, die entstehende Messunsicherheit zumindest zu limitieren.

Zukünftige Forschung sollte sich darauf fokussieren, Methoden zur Integration der PEP in PWV-basierte Anwendungen zu identifizieren und zu validieren.

5. Schlussfolgerung

Die PEP ist ein belastungsabhängiger Parameter, der bei der PWV basierten Blutdruckmessung eine entscheidende, aber bisher unterschätze Bedeutung trägt. Die PEP zeigt unter Ruhebedingungen eine geringe intraindividuelle Variabilität, jedoch wird sie durch körperliche und mentale Belastungen erheblich moduliert. Sowohl bei Absolutwerten in Ruhe als auch bei der Dynamik unter psychischer und physischer Belastung bestehen große interindividuelle Unterschiede.

Unsere Studie zeigt, dass die PEP eine deutliche Korrelation zu anderen kardiovaskulären Parametern aufweist, wobei das Ausmaß der Korrelation stark von der aktuellen Belastungssituation abhängt. Eine Abbildung der PEP über Surrogatparameter, wie etwa der Herzfrequenz, ist daher nicht praktikabel.

Eine Schätzung oder Vernachlässigung der PEP bei der PWV basierter Blutdruckbestimmung führt zu einer erheblichen Messunsicherheit. Um die Genauigkeit von PWV basierten Blutdruckbestimmungen zu verbessern, ist eine direkte Messung der PEP erforderlich. Eine mögliche Lösung könnte die Implementierung einer kontinuierlichen Impedanz-Kardiographie in bestehende Systeme sein. Dies könnte den Weg für die Entwicklung von komplexeren und leistungsfähigeren Interpretationssystemen ebnen und so die Messsicherheit der manschettenlosen Blutdruckmessung erheblich verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nature Reviews Nephrology 2020 16:4. 2020 Feb 5;16(4):223–37.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, De Backer G, Heagerty AM, Agewall S, Bochud M, Borghi C, Boutouyrie P, Brguljan J, Bueno H, Caiani EG, Carlberg B, Chapman N, Cífková R, Cleland JGF, Collet JP, Coman IM, De Leeuw PW, Delgado V, Dendale P, Diener HC, Dorobantu M, Fagard R, Farsang C, Ferrini M, Graham IM, Grassi G, Haller H, Hobbs FDR, Jelakovic B, Jennings C, Katus HA, Kroon AA, Leclercq C, Lovic D, Lurbe E, Manolis AJ, McDonagh TA, Messerli F, Muiesan ML, Nixdorff U, Olsen MH, Parati G, Perk J, Piepoli MF, Polonia J, Ponikowski P, Richter DJ, Rimoldi SF, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stanton A V., Van De Borne P, Vardas P, Volpe M, Wassmann S, Windecker S, Zamorano JL. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [Internet]. Vol. 39, European Heart Journal. Oxford University Press; 2018. p. 3021–104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/
3. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, 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. 2005 Apr 12;111(14):1777–83.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT, Levine GN, O'Gara PT, Halperin JL, Past I, Al SM, Beckman JA, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Deswal A, Fleisher LA, Gentile F, Goldberger ZD, Hlatky MA, Ikonomidis J, Joglar JA, Mauri L, Pressler SJ, Riegel B, Wijeysundera DN, Walsh MN, Jacobovitz S, Oetgen WJ, Elma MA, Scholtz A, Sheehan KA,

Abdullah AR, Tahir N, Warner JJ, Brown N, Robertson RM, Whitman GR, Hundley J. 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 [Internet]. Vol. 71, Hypertension. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. E13–115. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133356/

5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, De La Sierra A, De Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31(9):1731–68.
6. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, De La Sierra A, De Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359–66.
7. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, Haus E, Manfredini R, Mojón A, Moyá A, Piñeiro L, Ríos MT, Otero A, Balan H, Fernández JR. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals (summary). Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Ch. Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 May 7];25(2):74–82.

8. Whelton PK, Carey RM. The 2017 clinical practice guideline for high blood pressure. Jama. https://doi.org/10.1001/jama.2017.18209 2017;318(21):2073-4.
9. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzarou AP, Skeva II, Kalkana CB, Roussias LG, Mountokalakis TD. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. Am J Hypertens. 2002 Feb 1;15(2):101–4.
10. Vischer AS, Burkard T. Principles of Blood Pressure Measurement - Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement. Adv Exp Med Biol. 2017;956:85–96.
11. Bothe TL, Bilo G, Parati G, Haberl R, Pilz N, Patzak A. Impact of oscillometric measurement artefacts in ambulatory blood pressure monitoring on estimates of average blood pressure and of its variability: a pilot study. J Hypertens [Internet]. 2022 Oct 21;
12. Patzak A, Mendoza Y, Gesche H, Konermann M. Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. Blood Press [Internet]. 2015 Aug 1;24(4):217–21.
13. 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 [Internet]. 2012 Jan;112(1):309–15.
14. Charmoy A, Würzner G, Ruffieux C, Hasler C, Cachat F, Waeber B, Burnier M. Reactive rise in blood pressure upon cuff inflation: Cuff inflation at the arm causes a greater rise in pressure than at the wrist in hypertensive patients. Blood Press Monit [Internet]. 2007;12(5).
15. Wilhelm W. Praxis der Anästhesiologie: konkret - kompakt - leitlinienorientiert. Praxis der Anästhesiologie [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 4];
16. Kinney TB, Rose SC. Intraarterial pressure measurements during angiographic evaluation of peripheral vascular disease: techniques, interpretation, applications, and limitations. AJR Am J Roentgenol. 1996;166(2):277–84.
17. Baptistella CDPA, Mendes C de A, Silva MJ, Wolosker N. Retrospective Observational Single-Center Study of Complications of Arterial Indwelling Catheters for Invasive Blood Pressure in Intensive Care Unit Patients. Angiology. 2022 May 1;73(5):431–7.

18. Lam S, Liu H, Jian Z, Settels J, Bohringer C. Intraoperative Invasive Blood Pressure Monitoring and the Potential Pitfalls of Invasively Measured Systolic Blood Pressure. Cureus. 2021 Aug 31;13(8).
19. Devasahayam S, Gangadharan N, Surekha C, Baskaran B, Mukadam FA, Subramani S. Intra-arterial blood pressure measurement: sources of error and solutions. Med Biol Eng Comput. 2022 Apr 1;60(4):1123–38.
20. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2020 Oct 29 [cited 2023 Jun 4];7:202.
21. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, Calvet D, Choukroun G, Danchin N, Delsart P, Girerd X, Gosse P, Khettab H, London G, Mourad JJ, Pannier B, Pereira H, Stephan D, Valensi P, Cunha P, Narkiewicz K, Bruno RM, Boutouyrie P. SPARTE Study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients With Hypertension at Medium to Very High Risk. Hypertension. 2021 Oct 1;78(4):983–95.
22. Chen Y, Shi S, Liu YK, Huang SL, Ma T. Cuffless blood-pressure estimation method using a heart-rate variability-derived parameter. Physiol Meas [Internet]. 2018 Sep 5;39(9).
23. Wang R, Jia W, Mao ZH, Sclabassi RJ, Sun M. Cuff-free blood pressure estimation using pulse transit time and heart rate. In: International Conference on Signal Processing Proceedings, ICSP. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2014. p. 115–8. Available from: /pmc/articles/PMC4512231/
24. Mukkamala R, Stergiou GS, Avolio AP. Cuffless blood pressure measurement. Annual Review of Biomedical Engineering. https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-110220-014644 2022;24:203-30.
25. Callaghan FJ, Babbs CF, Bourland JD, Geddes LA. The relationship between arterial pulse-wave velocity and pulse frequency at different pressures. J Med Eng Technol [Internet]. 1984;8(1):15–8.
26. Pilz N, Patzak A, Bothe TL. The pre-ejection period is a highly stress dependent parameter of paramount importance for pulse-wave-velocity based applications. Front Cardiovasc Med. 2023;10.
27. Lorne E, Mahjoub Y, Diouf M, Sleghem J, Buchalet C, Guinot PG, Petiot S, Kessavane A, Dehedin B, Dupont H. Accuracy of impedance cardiography

for evaluating trends in cardiac output: A comparison with oesophageal Doppler. Br J Anaesth [Internet]. 2014 Oct 1;113(4):596–602.

28. Berntson GG, Lozano DL, Chen YJ, Cacioppo JT. Where to Q in PEP. Psychophysiology. 2004 Mar;41(2):333–7.
29. Talley RC, Meyer JF, McNay JL. Evaluation of the pre-ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs. Am J Cardiol. 1971;27(4):384–91.
30. Paiva RP, Carvalho P, Aubert X, Muehlsteff J, Henriques J, Antunes M. Assessing PEP and LVET from heart sounds: algorithms and evaluation. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2009;2009:3129–33.
31. Balasubramanian V, Mathew OP, Behl A, Tewari SC, Hoon RS. Electrical impedance cardiogram in derivation of systolic time intervals. Br Heart J. 1978;40(3):268.
32. Talley RC, Meyer JF, McNay JL. Evaluation of the pre-ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs. Am J Cardiol [Internet]. 1971 Apr 1 [cited 2024 May 26];27(4):384–91.
33. Newlin DB, Levenson RW. Pre-ejection Period: Measuring Beta-adrenergic Influences Upon the Heart. Psychophysiology. 1979 Nov 1;16(6):546–52.
34. Kelsey RM. Beta-adrenergic cardiovascular reactivity and adaptation to stress: The cardiac pre-ejection period as an index of effort. How motivation affects cardiovascular response: Mechanisms and applications [Internet]. 2011 Nov 14 [cited 2024 May 26];43–60.
35. Kubitz JC, Kemming GI, Schultheiß G, Starke J, Podtschaske A, Goetz AE, Reuter DA. The influence of cardiac preload and positive end-expiratory pressure on the pre-ejection period. Physiol Meas. 2005 Oct 31;26(6):1033.
36. Organ LW, Bernstein A, Rowe IH, Smith KC. The pre-ejection period of the fetal heart: detection during labor with Doppler ultrasound. Am J Obstet Gynecol. 1973 Feb 1;115 3(3):369–76.
37. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, De Divitiis O, Lupoli G. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Sep;87 9(9):4350–5.

38. Yousefian P, Shin S, Mousavi A, Kim CS, Mukkamala R, Jang DG, Ko BH, Lee J, Kwon UK, Kim YH, Hahn JO. The Potential of Wearable Limb Ballistocardiogram in Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time. Sci Rep [Internet]. 2019 Dec 1;9(1).
39. Finegold J, Cazeau S, Sohaib SA, Kyriacou A, Manisty C, Ritter P, Bordachar P, Whinnett Z, Francis D. The Effect of Altering AV Delay on the Pre-Ejection Period in Patients with Biventricular Pacemakers. Heart. 2014 Jun 1;100(Suppl 3):A22–A22.
40. Richter M, Gendolla GHE. The heart contracts to reward: Monetary incentives and preejection period. Psychophysiology. 2009 May 1;46(3):451–7.
41. Murch WS, Ferrari MA, McDonald BM, Clark L. Investigating Flow State and Cardiac Pre-ejection Period During Electronic Gaming Machine Use. Front Psychol. 2020 Feb 26;11:517568.
42. Chu CY, Lee WH, Hsu PC, Lee HH, Chiu CA, Su HM, Lin TH, Lee CS, Yen HW, Voon WC, Lai W Ter, Sheu SH. Myocardial performance index derived from pre-ejection period as a novel and useful predictor of cardiovascular events in atrial fibrillation. J Cardiol [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 May 26];65(6):466–73.
43. Besli F, Basar C, Ekinozu I, Turker Y. Relationship Between Tei Index and PEP-Derived Myocardial Performance Index in Sinus Rhythm. Medicine. 2015 Jul 1;94(29).
44. Brenner SL, Beauchaine TP. Pre-ejection period reactivity and psychiatric comorbidity prospectively predict substance use initiation among middle-schoolers: A pilot study. Psychophysiology [Internet]. 2011 [cited 2022 May 28];48(11):1588–96.
45. Crowell SE, Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Sylvers P, Mead H, Chipman-Chacon J. Autonomic correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. J Abnorm Psychol. 2006;115(1):174–8.
46. Richter M, Gendolla GHE. The heart contracts to reward: Monetary incentives and preejection period. Psychophysiology. 2009 May 1;46(3):451–7.
47. Ahles JJ, Mezulis AH, Crowell SE. Pre-ejection period reactivity to reward is associated with anhedonic symptoms of depression among adolescents. Dev Psychobiol. 2017 May 1;59(4):535–42.

48. Edmiston EK, Muscatello RA, Corbett BA. Altered Pre-Ejection Period Response to Social Evaluative Threat in Adolescents with Autism Spectrum Disorder. Res Autism Spectr Disord. 2017 Apr 1;36:57–65.
49. Maus TM, Reber B, Banks DA, Berry A, Guerrero E, Manecke GR. Cardiac output determination from endotracheally measured impedance cardiography: clinical evaluation of endotracheal cardiac output monitor. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.12.017 2011;25(5):770-5.
50. Guinot PG, Bernard E, Defrancq F, Petiot S, Majoub Y, Dupont H, Lorne E. Mini-fluid challenge predicts fluid responsiveness during spontaneous breathing under spinal anaesthesia: An observational study. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2015;32(9):645–9.
51. Löschel J, Haueisen J, Supriyanto E, Jaganathan SK, Soesanto AM, Aschoff M. Validation study on cardiac output and index determination in impendence cardiography on postoperative cardiac patients in critical care. Proceedings of 2016 International Conference on Robotics, Automation and Sciences, ICORAS 2016 [Internet]. 2017 Mar 6 [cited 2022 May 28];
52. Kim GE, Kim SY, Kim SJ, Yun SY, Jung HH, Kang YS, Koo BN. Accuracy and efficacy of impedance cardiography as a non-invasive cardiac function monitor. Yonsei Med J [Internet]. 2019 Aug 1;60(8):735–41.
53. Hill DW, Merrifield AJ. Left Ventricular Ejection and the Heather Index Measured by Non-Invasive Methods during Postural Changes in Man. Acta Anaesthesiol Scand. 1976 Aug 1;20(4):313–20.
54. de Greeff A, Shennan AH. Validation of the Spacelabs 90227 OnTrak device according to the European and British Hypertension Societies as well as the American protocols. Blood Press Monit. 2020;25(2):110–4.
55. Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 May 28];38:94–124.
56. Allen AP, Kennedy PJ, Dockray S, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. The Trier Social Stress Test: Principles and practice. Neurobiol Stress [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 May 28];6:113–26.

57. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The ’Trier Social Stress Test’--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. Neuropsychobiology. 1993;28(1–2):76–81.
58. Buitinck L, Louppe G, Blondel M, Pedregosa F, Mueller A, Grisel O, Niculae V, Prettenhofer P, Gramfort A, Grobler J, Layton R, Vanderplas J, Joly A, Holt B, Varoquaux G. API design for machine learning software: experiences from the scikit-learn project. 2013 Sep 1;
59. Nielsen DG, Gotzsche O, Eika B. Objective structured assessment of technical competence in transthoracic echocardiography: A validity study in a standardised setting. BMC Med Educ. 2013 Mar 28;13(1):1–10.
60. Kortekaas MC, van Velzen MHN, Grune F, Niehof SP, Stolker RJ, Huygen FJPM. Small intra-individual variability of the pre-ejection period justifies the use of pulse transit time as approximation of the vascular transit. PLoS One. 2018 Oct 1;13(10).
61. Eliakim M, Sapoznikov D, Weinman J. Pulse wave velocity in healthy subjects and in patients with various disease states. Am Heart J [Internet]. 1971 Oct 1 [cited 2023 Jan 24];82(4):448–57.
62. Pilz N, Patzak A, Bothe TL. Continuous cuffless and non-invasive measurement of arterial blood pressure-concepts and future perspectives. Blood Press. 2022;31(1):254–69.
63. Høst-Madsen A, Händel P. Effects of sampling and quantization on single-tone frequency estimation. IEEE Transactions on Signal Processing [Internet]. 2000 [cited 2024 May 15];48(3):650–62.
64. Mayo PR, Skeith K, Russell AS, Jamali F. Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. 2000 Dec 1;50(6):605–13.
65. Schwartz JB. Dopaminergic Responses in the Fischer 344 Rat Heart:Preserved Chronotropic and Dromotropic Responses With Aging. The Journals of Gerontology: Series A. 1997 Jan 1;52A(1):M36–43.
66. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, Ahmed S, Siu CO, Shapiro EP. Effects of Normal Aging on Left Ventricular Lusitropic, Inotropic, and Chronotropic Responses to Dobutamine. J Am Coll Cardiol. 2006 Apr 4;47(7):1440–7.

67. Lakatta EG, Gerstenblith G, Angell CS, Shock NW, Weisfeldt ML. Diminished inotropic response of aged myocardium to catecholamines. Circ Res. 1975;36(2):262–9.
68. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M, Willard JE, Grayburn PA. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. Circulation. 1990;82(2):473–83.
69. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2024 May 15];161(2):329-337.e2.
70. Kothgassner OD, Goreis A, Glenk LM, Kafka JX, Pfeffer B, Beutl L, Kryspin-Exner I, Hlavacs H, Palme R, Felnhofer A. Habituation of salivary cortisol and cardiovascular reactivity to a repeated real-life and virtual reality Trier Social Stress Test. Physiol Behav [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 15];242:113618.
71. Jönsson P, Wallergård M, Österberg K, Hansen ÅM, Johansson G, Karlson B. Cardiovascular and cortisol reactivity and habituation to a virtual reality version of the Trier Social Stress Test: A pilot study. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2024 May 15];35(9):1397–403.
72. Uusitalo ALT, Uusitalo AJ, Rusko HK. Heart rate and blood pressure variability during heavy training and overtraining in the female athlete. Int J Sports Med. 2000;21(1):45–53.
73. Jennings GL, Nelson L, Esler MD, Leonard P, Korner PI. Effects of changes in physical activity on blood pressure and sympathetic tone. J Hypertens Suppl. 1984 Dec 1;2(3):S139-41.
74. Lipson SK, Lattie EG, Eisenberg D. Increased rates of mental health service utilization by U.S. College students: 10-year population-level trends (2007-2017). Psychiatric Services. 2019 Jan 1;70(1):60–3.
75. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A

meta-analysis of community-based studies. International Journal of Clinical and Health Psychology [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 31];21(1):100196.

76. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020 Jun 1;75(6):1334–57.
77. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM De, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járai Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van De Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071.
78. Bothe TL, Kreutz R, Glos M, Patzak A, Pilz N. Simultaneous 24-h ambulatory blood pressure measurement on both arms: a consideration for improving hypertension management. J Hypertens. 2024 May 1;42(5):828–40.
79. Pilz N, Heinz V, Parati G, Haberl R, Hofmann E, Küchler G, Patzak A, Bothe TL. Assessment of Nocturnal Blood Pressure: Importance of Determining the Time in Bed—A Pilot Study. Journal of Clinical Medicine 2024, Vol 13, Page 2170. 2024 Apr 9;13(8):2170.
80. Stergiou GS, Avolio AP, Palatini P, Kyriakoulis KG, Schutte AE, Mieke S, Kollias A, Parati G, Asmar R, Pantazis N, Stamoulopoulos A, Asayama K, Castiglioni P, De La Sierra A, Hahn JO, Kario K, McManus RJ, Myers M, Ohkubo T, Shroff SG, Tan I, Wang J, Zhang Y, Kreutz R, O'Brien E, Mukkamala R. European Society of Hypertension recommendations for the valida-

tion of cuffless blood pressure measuring devices: European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):2074–87.

81. ISO 81060-3:2022 - Non-invasive sphygmomanometers — Part 3: Clinical investigation of continuous automated measurement type [Internet]. Available from: https://www.iso.org/standard/71161.html
82. Davies CWH, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJO, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. Thorax. 2000 Sep 1;55(9):736–40.
83. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. Hypertension Research 2009 32:6. 2009 Jun 4;32(6):428–32.
84. Socrates T, Krisai P, Vischer AS, Meienberg A, Mayr M, Burkard T. Improved agreement and diagnostic accuracy of a cuffless 24-h blood pressure measurement device in clinical practice. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
85. Bilo G, Zorzi C, Ochoa Munera JE, Torlasco C, Giuli V, Parati G. Validation of the Somnotouch-NIBP noninvasive continuous blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. Blood Press Monit. 2015 Sep 23;20(5):291–4.
86. Lakatta EG, Gerstenblith G, Angell CS, Shock NW, Weisfeldt ML. Diminished inotropic response of aged myocardium to catecholamines. Circ Res. 1975;36(2):262–9.
87. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, Ahmed S, Siu CO, Shapiro EP. Effects of Normal Aging on Left Ventricular Lusitropic, Inotropic, and Chronotropic Responses to Dobutamine. J Am Coll Cardiol. 2006 Apr 4;47(7):1440–7.
88. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. Eur Heart J. 2014 Jul 7;35(26):1719–25.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Niklas Pilz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: auf Deutsch: *Charakterisierung der Pre-Ejektionszeit unter psychischer und physischer Belastung und ihr Einfluss auf die pulswellengeschwindigkeitsbasierte Blutdruckbestimmung;* auf Englisch: *Characterization of the Pre-Ejection Period under psychological and physical stress and its influence on blood pressure estimation based on pulse wave velocity* 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/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.

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.og) 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.“

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1: Pilz N, Patzak A, Bothe TL. The pre-ejection period is a highly stress dependent parameter of paramount importance for pulse-wave-velocity based applications., Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023

Beitragsleistung:

Ich (Niklas Pilz) habe die Grundidee zur Durchführung dieser Studie entwickelt. Anschließend habe ich gemeinsam mit Tomas L Bothe nach Vorversuchen den genauen Studienablauf festgelegt. Dazu wurden wir von Andreas Patzak beraten.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch mich. Die methodischen Arbeiten (Geräteaufbau, - konstellaton, -eichung etc.) habe ich, ebenso wie die physiologischen Versuche, gemeinsam mit Tomas L Bothe durchgeführt.

Die Datenanalyse erfolgte gemeinsam mit Tomas L Bothe.

Ich habe alle Abbildungen (Abb. 1-10) und Tabelle (Tab. 1) der oben genannten Publikation erstellt und die erste Version des Manuskripts geschrieben. Dieses wurde in gemeinsamer Diskussion mit Tomas L Bothe und Andreas Patzak zur Einreichung durch mich fertiggestellt. Die Revisionen nach Einreichung habe ich überwiegend allein durchgeführt.

_____

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

_____

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

frontiers | Frontiers in Cardiovascular Medicine

TYPE Original Research
PUBLISHED 15 February 2023
DOI 10.3389/fcvm.2023.1138356

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Juan Pablo Martínez,
University of Zaragoza, Spain

REVIEWED BY
Vaidotas Marozas,
Kaunas University of Technology, Lithuania
Eduardo Gil,
University of Zaragoza, Spain

*CORRESPONDENCE
Niklas Pilz
niklas.pilz@charite.de

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Cardiac Rhythmology,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

RECEIVED 06 January 2023
ACCEPTED 30 January 2023
PUBLISHED 15 February 2023

CITATION
Pilz N, Patzak A and Bothe TL (2023) The pre-ejection period is a highly stress dependent parameter of paramount importance for pulse-wave-velocity based applications.
Front. Cardiovasc. Med. 10:1138356.
doi: 10.3389/fcvm.2023.1138356

COPYRIGHT
© 2023 Pilz, Patzak and Bothe. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

The pre-ejection period is a highly stress dependent parameter of paramount importance for pulse-wave-velocity based applications

Niklas Pilz *, Andreas Patzak and Tomas L. Bothe

Institute of Translational Physiology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

Purpose: The pulse-wave-velocity, is used for indirect, cuff-less, continuous blood pressure estimation. It is commonly detected by measuring the time delay between a defined point in an ECG and the arrival of the peripheral pulse wave (e.g., oxygen saturation sensor). The period between electrical stimulation of the heart (ECG) and actual blood ejection from the heart is called the pre-ejection period (PEP). This study aims at characterizing the PEP under mental and physical stress with focus on its relations to other cardiovascular parameters such as heart rate and importance for blood pressure (BP) estimation.

Methods: We measured the PEP in 71 young adults at rest, under mental (TSST) and physical stress (ergometer) *via* impedance-cardiography.

Results: The PEP is highly dependent on mental and physical load. It is strongly correlated with indicators of sympathetic strain ($p < 0.001$). At rest (mean 104.5 ms), the PEP shows a high interindividual variability but small intraindividual variability. Mental stress decreases the PEP by 16% (mean 90.0 ms) while physical stress halves PEP (mean 53.9 ms). The PEP does correlate differently with heart rate under differing circumstances (rest: R^2 0.06, mental stress: R^2 0.29, physical stress: R^2 0.65). Subsequently, using PEP and heart rate enables the discrimination of rest, mental and physical strain with a positive predictive value of 93%.

Conclusion: The PEP is a cardiovascular parameter with large interindividual variability at rest and subject-depended dynamic under load which is of great importance for ECG-based pulse-wave-velocity (PWV) determination. Considering its variability and large impact on the pulse arrival time, PEP is a crucial factor in PWV based BP estimation.

KEYWORDS

pre-ejection period, pulse wave velocity, blood pressure, cuff-less blood pressure measurement, impedance-cardiography

Introduction

The pulse-wave-velocity (PWV) is a widely used parameter for describing, and diagnosing, the state of a patient's cardiovascular system (1–4). Further, the correlation of peripheral PWV to blood pressure (BP) (5) led to its application for continuous, cuff-less, blood pressure (BP) measurement (6).

There are multiple options for determining the PWV (7). However, applications of continuous and cuff-less BP measurement predominantly rely on an electro-cardiogram (ECG) and peripheral detection of the pulse pressure to derive the peripheral PWV (8–10).

The PWV is the speed of propagation of the blood ejections inertia over the vessel walls, generated by the heart (11). Subsequently, the PWV describes a mechanical phenomenon, with well characterized dependencies to vessel stiffness. Unfortunately, for all its benefits of technical, real-world applicability, determining the PWV *via* an ECG signal poses a major limitation: The ECG measures electrical processes in the heart and cannot detect the true, mechanical start of blood ejection from the heart (the true start time for PWV calculation). This time delay between an ECG's Q-wave and the actual blood ejection from the heart is called the pre-ejection period (PEP) (12) (**Figure 1**).

There are various options for measuring the PEP: Intraarterial measurement (13), ECG-coupled sonography (14) or *via* impedance cardiography (15, 16). A recent work showed little intra-individual PEP variability at rest (17). From this it could be concluded that PEP can be neglected for PWV based BP measurement. On the contrary, works from the field of psychobiology have shown that PEP does change under stress (18–20). Moreover, the degree of PEP variation under stress seems to be highly variable between different individuals (21, 22).

Subsequently, PEP's importance for PWV based BP measurement remains unclear. In this study, we aim at answering the question whether PEP needs to be considered for precise continuous BP measurement. Further, we investigate if PEP can be estimated and therefore addressed indirectly–or should be measured.

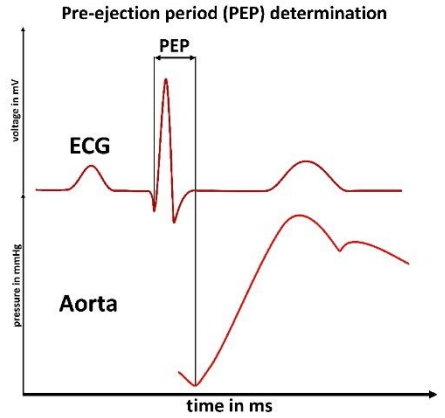

FIGURE 1
Pre-ejection period determination: Illustration of the pre-ejection period (PEP) as the time delay between an ECG's Q-wave (upper panel) and the start of blood ejection (increased flow in the aorta, lower panel). The PEP cannot be detected by ECG based measurements of the pulse-wave-velocity.

Materials and methods

Ethical approval

The study was approved by the local ethics committee (ethics committee Charité–Universitätsmedizin Berlin, approval-number: EA4/051/21). We registered the study at Charité–Universitätsmedizin Berlin's clinical trial register before the start of data collection (ePA: 3000224).

Setup and devices

We used the CardioScreen® 1000 (medis Medizinische Messtechnik GmbH, Ilmenau, Germany) device to perform impedance cardiography. The device has been validated (as bedside monitor, named *niccomo*™-monitor) (16, 23–25). We recorded all parameters provided by the device, including the PEP, heart rate, left ventricular ejection time, and Heather index. The Heather index is calculated as a combination of acceleration and velocity of blood flow (both as index values, relative to body surface area) and is a parameter of impedance cardiography said to represent contractility and overall sympathetic tone (26). For BP measurement, we used the validated cuff-based OnTrak 90227 device (Spacelabs® Healthcare) (27). For ensuring valid cuff-based measurement, we recorded the cuff's pressure curves *via* a Y-connection, and recorded data *via* a SOMNOtouch™ NIBP (SOMNOmedics GmbH).

The devices were time synchronized in a two-step process. The CardioScreen® and SOMNOtouch™ devices were both initiated to within second precision during device setup. As both devices recorded an ECG, we were then able to synchronize the signals with millisecond precision.

We used a Ergometrics 900 L (ergoline GmbH, Bitz, Germany) recumbent bike ergometer with 60° inclination to enable controllable physical load while minimizing upper body movement. This is of utmost importance for the 8-lead cardio impedance device and during cuff-based BP measurement. The experimental setup, combined with quality assessment of cuff pressure curves, allowed us to maximize the quality of measurements included in the final analysis. We time synchronized all devices.

Procedure

We performed impedance-cardiography and cuff-based BP measurement at rest and under mental and physical load in 71 young and healthy adults. After welcoming subjects and receiving their written consent, we proceeded with the experiment. We asked the participants to sit on a chair behind a desk with all devices attached. After 2 min at total rest, we initiated the impedance cardiography and performed the first BP measurement. This measurement was taken to record at rest (baseline) measurements of BP and impedance cardiography results which we needed to show intraindividual changes in the following analysis. Subsequently, the subjects each went through two experimental phases (**Figure 2**).

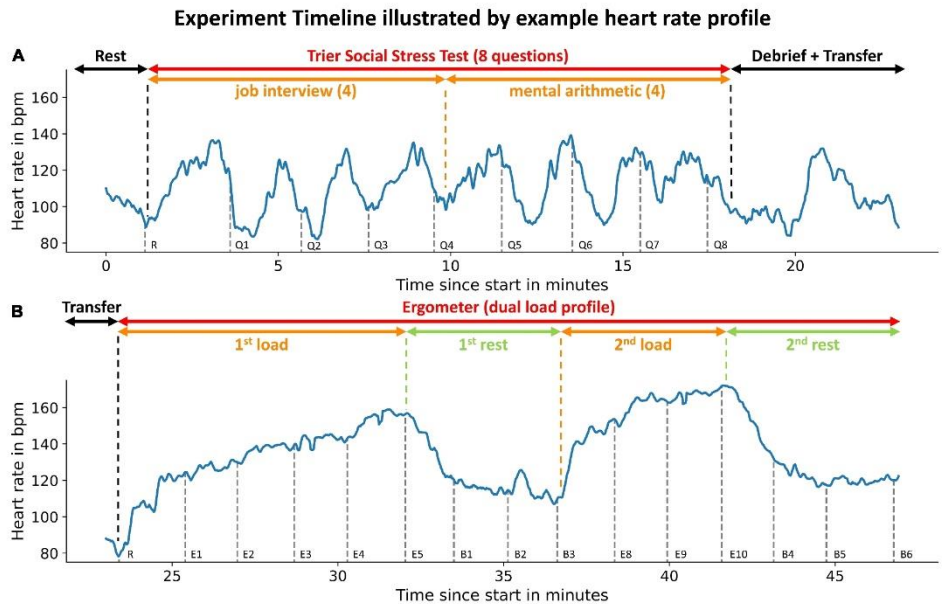

FIGURE 2
Experiment timeline illustrated by example heart rate profile: Phases of the experiments are indicated by the uppermost arrows. Subsets of experimental phases are indicated by the second row of arrows. An example heart rate profile is displayed in blue. Gray dashed vertical lines indicate the initiation of blood pressure measurements. The measurement instance is denoted to the right of the dashed line. The participant did not reach load-phases E6 + E7 (see **Figure 4**). The upper panel **(A)** illustrates the first experimental phase (mental load), the lower panel **(B)** the second phase (physical load).

Trier Social Stress Test

We used an adapted version of the Trier Social Stress Test (TSST) to submit the participants to mental stress (28, 29) (**Figure 2A**). The adapted TSST consisted of four questions from a simulated job application interview and four subsequent mental arithmetic questions. After every question a BP measurement was taken. A detailed description can be found in the **Supplementary material**.

After the TSST was completed, we debriefed the subjects. We focused on an extensive and effective debrief for two reasons: Most importantly, we wanted to ensure an overall positive experience for all participants. Further, an effective debrief ensured a close to the mental load induced by the TSST and allowed us to perform an examination of a solely physical stress reaction of PEP thereafter.

Bike ergometer

After the debrief, we transferred the participants to a bike ergometer (**Figure 2B**). We were able to only interrupt measurement for a few minutes as we performed both experimental phases in the same room.

Following the transfer, we waited until participants reached their resting heart rate before starting the bimodal exercise profile. Participants were instructed to tread steadily on the bike ergometer (60 rpm). We increased the physical load in weight adapted steps (0.4 x body mass in kg). After 1 min, we initiated a BP measurement while the participants continued treading steadily. To ensure optimal conditions for BP measurement, we rested the participants' arm on an arm support and instructed the participants to relax the arm. Subsequently, we increased the physical load by one step after the BP measurement was finished and repeated the procedure. We increased the load until participants exceeded 80% of their calculated maximum heart rate (220–age in years). Followingly, the participants were instructed to stop treading and we performed three resting BP measurements (starting 60 s after finishing the measurement before). Then, we instructed the now rested participants to begin treading again, starting on the second to last step they had reached during the first physical load. Similarly, to the first physical load phase, we initiated a BP measurement after 60 s and raised the load by one step after the BP measurement had concluded. We then performed two BP measurements (each initiated 60 s after the last BP measurement had ended) on this load stage. Therefore, we did not increase load beyond the maximum load reached in the first phase. Afterwards, we performed three BP measurements during a second rest phase which concluded the experiment.

Data processing and statistical analysis

We performed a quality check for all impedance cardiography datasets, excluding measurement errors defined as abnormal changes in heart rate (change > 30% in less than 3 s). In line with manufacturer recommendations, we averaged the beat-to-beat data over four heartbeats.

Blood pressure measurements were assessed for undisturbed pressure curves. We excluded measurements when there was an increase of cuff pressure of more than 8 mmHg during cuff deflation.

To decide whether to use the ECG's Q-wave (physiological beginning of PEP = start of ventricular depolarization) or the R-wave (easier detection), we compared the PEP derived from both starting points using a correlation analysis and analyzed the changes in the Q-R-time and its dependency to mental or physical load.

We analyzed changes of PEP during the TSST and ergometer load separately by modeling a mixed linear model (IBM SPSS Statistics 27). For Regression analyses, we performed linear regression and non-linear, R^2-calculation *via* Scikit-learn (30). To find differences in PEP's behavior under different circumstances, we calculated a mixed linear model and adjusted for the heart rate as a covariate factor. Subsequently, we trained a k-nearest-neighbor classifier with patient mean values for rest, TSST and bike ergometer load. In accordance with best practices of Machine Learning we performed a strict separation of training and test data. We tested the classifier using a subject-dependent train-test split. This means that all three data-points of any given patient had to be either in the train or the test group, therefore reducing the change for data-leakage. We retrieved our results by evaluating the classifier in an 80/20 k-fold (equates to fivefold) evaluation scheme. We averaged the results (positive predictive value/sensitivity) over all three outcomes (rest, mental load, physical load) and over all k-fold iterations to provide an aggregate estimation of the classifiers performance.

To illustrate patient specific differences at rest and under mental and physical load, we visualized data at rest measurement, first TSST question and last ergometer step (maximum load) in a boxplot. We analyzed the differences *via* a one-way ANOVA. The statistical analysis was performed in close collaboration with Charité's Institute of Biometry and Clinical Epidemiology. We used the conservative Bonferroni correction for all multi-group comparisons.

To estimate the effect of neglecting or estimating the PEP, we analyzed a previously published and often-cited relation between PWV and BP (6). We applied the relation for a standard human (1.80 m) and translated the relation to a pulse-arrival-time (PAT, time from ECG Q-wave to arrival of the pulse wave in the periphery) vs. BP relation. Thereafter, we used our data to estimate the PEP's proportion of the PAT for different BP levels (regression) and subtracted the PEP to receive the pulse-transit-time (PTT = PAT–PEP). We then analyzed the PEP estimation uncertainty (intra- and interindividual PEP variability at similar BP levels) and calculated confidence intervals for one SD (67% of values) and two SDs (95% of values) for PTT. Applying this relation, we were able to determine the BP measurement estimation uncertainty caused by either neglecting or estimating the PEP for PWV based BP measurement.

Results

Dataset composition

We conducted the experiment with 71 young and healthy adults (**Table 1**).

Two participants only completed part two of the experiment (physical load) while one participant had to terminate the experiment due to feeling unwell after the TSST. In one case, a technical problem with the impedance cardiography prohibited analysis of the retrieved data for all parts of the experiment. This led to valid results for 68 participants for phase one (TSST) and 69 for phase two (ergometer).

TABLE 1 Dataset composition.

	Total (N = 71)		Male (N = 34)		Female (N = 37)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age in years	21.9	2.8	21.4	2.3	22.3	3.2
Height in cm	175.2	9.9	183.3	7.1	167.6	4.9
Weight in kg	68.8	13.0	79.2	10.1	59.2	6.2

Stating point of PEP

The analysis showed a strong correlation ($p < 0.001$) between PEP starting from the Q-wave and PEP starting from the R-wave of $r = 0.97$. Further, the Q-R-time (time interval between ECG's Q- and R-wave) showed no correlation to the increase of heart rate under load ($p > 0.05$) and a mean standard deviation of <4 ms.

PEP variability under resting conditions

Under resting conditions, we observed very little intraindividual PEP variability. Compared to their PEP at the first BP measurement (at rest), participants' PEP values in the 60 s before the BP measurement (at total rest) deviated only marginally (**Figure 3**). The resting PEP showed a sex difference of −6.2 ms ($p = 0.043$) for females and weak but present correlations with weight ($R^2 = 0.13$, $p = 0.004$) and height ($R^2 = 0.08$, $p = 0.033$).

PEP under mental and physical load

The PEP changes significantly under psychological and physical stress. The TSST induced a noticeable reduction of PEP. In detail, we discovered a habituation effect to PEP's response to psychological stress. The first TSST question reduces the PEP by about 14%. This effect got smaller during the TSST, leading to a non-significant difference for the last question (**Figure 4A**).

For physical load, we found an even more profound reduction of PEP. With increasing load, the PEP continues to fall up to a reduction of 50%. PEP showed a load-response behavior, with steadily decreasing PEP under increasing load and vice versa, steadily increasing PEP during rest. We observed these effects during both load/rest cycles of the bimodal load profile (**Figure 4B**). The results indicate a clear load-response relationship between physical load and PEP reduction compared to values at rest. Moreover, mental, and physical stress showed to not influence PEP symmetrically. While PEP did decrease under both mental and physical load, PEP modulation by physical exercise was much more pronounced.

Correlation to cardiovascular parameters

We were able to show strong correlations between PEP and other cardiovascular parameters, all of which said to be connected to sympathetic tone. The strongest correlation ($R^2 = 0.64$, $p < 0.001$)

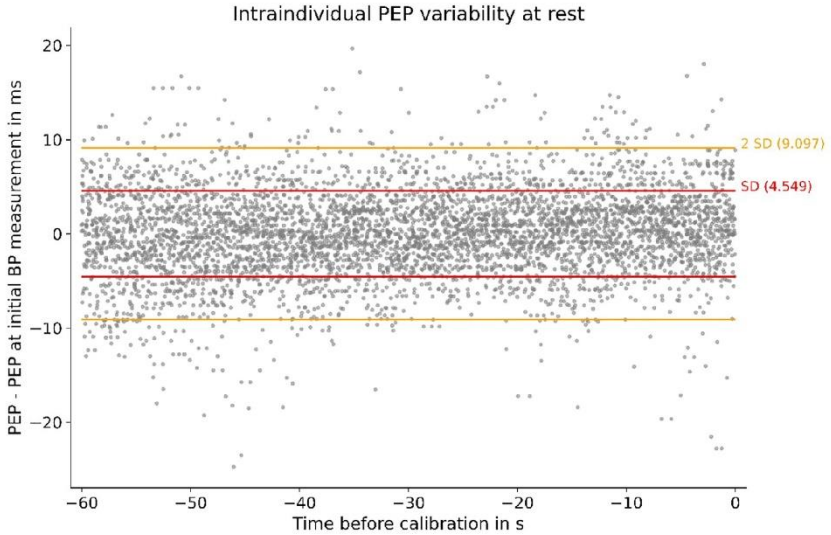

FIGURE 3
Individual PEP variability at rest of all subjects. Measurements were obtained in the 60 s before calibration: SD, standard deviation; PEP–PEP at first BP measurement (at rest) depicted for 60 s before the BP measurement. The SD of 4.5 ms symbolizes small intraindividual PEP variability at rest.

presented itself for PEP and Heather index. Further, we found strong correlations ($p < 0.001$) with heart rate ($R^2 = 0.55$), left-ventricular-ejection-time ($R^2 = 0.31$) and systolic BP (SBP) ($R^2 = 0.45$) (**Figure 5**).

Load dependent correlation to heart rate

Although PEP shows a strong correlation with parameters related to the activity of the autonomous nervous system, we discovered that this correlation is highly dependent on the current load a participant was under. Splitting the PEP/heart rate correlations up into correlations at rest, during the TSST and during treading the bike ergometer showed clear discrepancies. While all resulted in statistically present correlations ($p < 0.001$), the correlation strength differed heavily (**Figure 6**). The results indicate an increase of synchronization between heart rate and PEP with increasing sympathetic activation.

Determining load state *via* PEP and heart rate (k-NN)

Not only did we find differences in PEP correlation with heart rate under differing circumstances but were also able to identify differing PEP behavior for the same heart rate during rest, TSST and physical load. From rest to TSST to physical load, the PEP decreased during similar heart rates ($p < 0.001$) (**Figure 7A**). This indicated that there is predictive power for the current load (rest, mental or physical load) when combining information from heart rate and PEP. Followingly, we trained a k-nearest-neighbor classifier with subject specific mean PEP and heart rate values (as delta to their single measurement value at total rest). The classifier retrieved a positive predictive value of 93% and a sensitivity of 92% for identifying load states based on current PEP and heart rate values (**Figure 7B**).

Interindividual variance and dynamic of PEP

In addition to the modulated dependency of PEP to heart rate, we were able to reveal large interindividual discrepancies in PEP at rest and of PEP behavior under load. An analysis of values derived at total rest, the first question of TSST (maximum mental load) and the last step of bike ergometer treading (maximum physical load) showed interindividual differences of almost 50% during rest and physical load and even more profound differences during the TSST (**Figure 8A**). The large discrepancy during the TSST was likely partly due to differences in response to mental stress. Not only resting values showed a large interindividual variability, but there were also large differences in PEP's dynamic as well. Our analysis of individual regression slopes (how much does PEP change for every change of heart rate) showed large differences between subjects (**Figure 8B**).

PEP's importance for PWV-based BP estimation

Following these analyses, we were able to apply the findings to a formerly published application of measuring the BP *via* PWV measurement (31). We transformed the relation published in the paper to a PAT-BP relation for a "standard" human (1.80 m) in accordance with the authors recommendations. The resulting

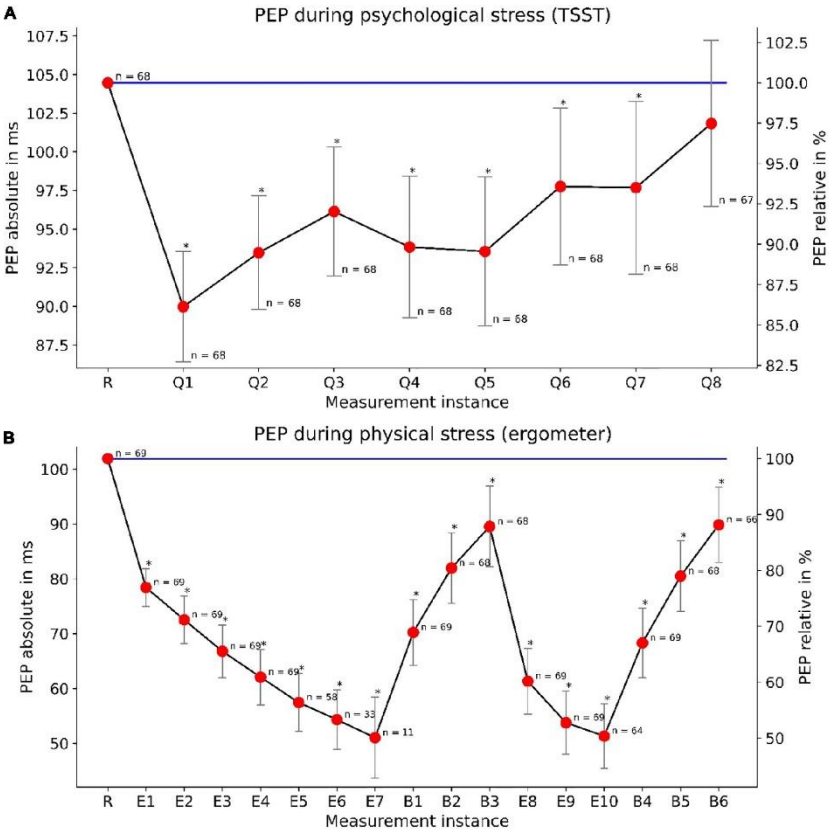

FIGURE 4
PEP changes under mental (TSST) and physical (ergometer) load: The upper panel **(A)** depicts the PEP reactivity during the TSST. "R" marks the measurement at rest while "Q1"–"Q8" demark TSST questions. The lower panel **(B)** depicts PEP reactivity and load-response dependency under physical stress. "R" marks a measurement at rest, "E1"–"E10" demark measurements under physical load and "B1"–"B6" demark measurements during the break-period. We depicted PEP measurements taken at the end of their according BP measurements. Declining *n*-numbers are due to dropouts (during TSST) or reaching the maximum heart rate at earlier load steps (ergometer). Whiskers show confidence intervals ($p < 0.05$) for relative PEP values. The absolute variance of PEP is more clearly depicted in **Figure 8**.

relationship matched the real-world scenario in which the PAT (ECG Q-wave to arrival of the pulse wave in the periphery) is measured and SBP is derived (**Figure 9A**). We then used our data to calculate a polynomial relation between SBP and PEP to serve as best guess for estimating the PEP (**Figure 9B**). Subsequently, we inferred a relationship between SBP and PTT (PAT–PEP) which is the true representation of a PWV-BP model, because the effect of PEP is eliminated (**Figure 9C**). Further, we were able to show that on average the proportion of PEP in PAT is putatively constant (**Figure 9D**).

Although the proportion of PEP appeared to be constant, our data exposed a large PEP uncertainty when estimating the PEP from a relation between PEP and SBP. This was due to the large interindividual variability, both in PEP at rest and in PEP dynamic under increasing load. Applying the SBP specific standard deviation of PEP allowed us to create confidence intervals for a PTT-SBP relation when estimating PEP (**Figure 10A**). Accordingly, we were able to calculate the measurement uncertainty for measuring SBP when estimating PEP instead of directly measuring it. Notably, the specific PTT-SBP relation (**Figure 9C**) leads to increasing SBP measurement uncertainties with increasing SBP levels (**Figure 10B**).

Importantly, SBP measurement uncertainty increased even more when ignoring PEP instead of estimating it. The reasons for this were the large variability in resting PEP and interindividual discrepancies of PEP dynamic which are not at all accounted for when PEP is neither measured nor estimated.

Discussion

In this present study, our results confirm the statement of low intraindividual PEP variability under resting conditions. Unfortunately, our findings do not support the claim that PEP plays a subordinate role in PWV-based applications (17). Quite to the contrary, we were able to show that PEP is a parameter of high

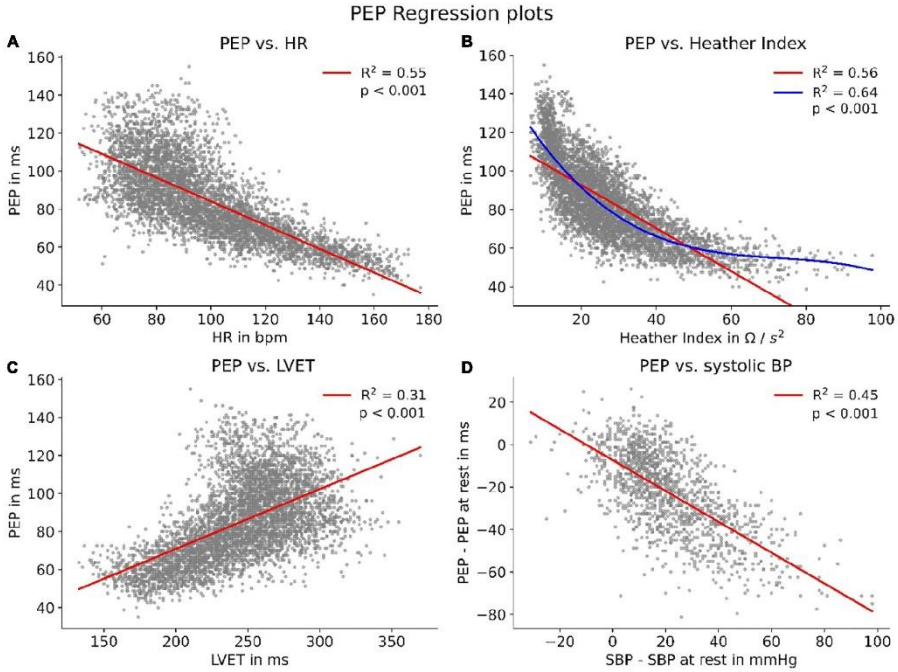

FIGURE 5
HR, heart rate; LVET, left-ventricular-ejection-time; Correlations of PEP with parameters connected to sympathetic tone. To enhance visibility, panels **(A–C)** show scatters of 5,000 randomly sampled datapoints while correlation coefficients were calculated for the whole dataset. Panel **(B)** features an additional polynomial fit (blue) to account for the non-linear data distribution. Panel **(D)** shows the correlation between PEP and SBP compared to their respective values at rest.

FIGURE 6
Regression between heart rate (HR) and PEP at rest **(A)**, during TSST **(B)**, and treading **(C)** the bike ergometer.

interindividual variability which is prone to large changes under the influence of mental and physical load. These results confirm and extend the findings of psychobiologists, who demonstrated individual differences in PEP response to situations of perceived stress (20–22).

The ECG's Q-wave is the physiologically coherent starting point of PEP as it symbolizes the beginning of ventricular depolarization. Historically, both the R-wave and the Q-wave have been used as starting markers for PWV applications (32, 33). Our results showed that the Q-R-time did not change with increasing heart rate and showed a low overall variability within subjects. This indicates that changes in PEP could be mainly due to changes in cardiac inotropy (shorter isovolumetric contraction) and less due to a dromotropic

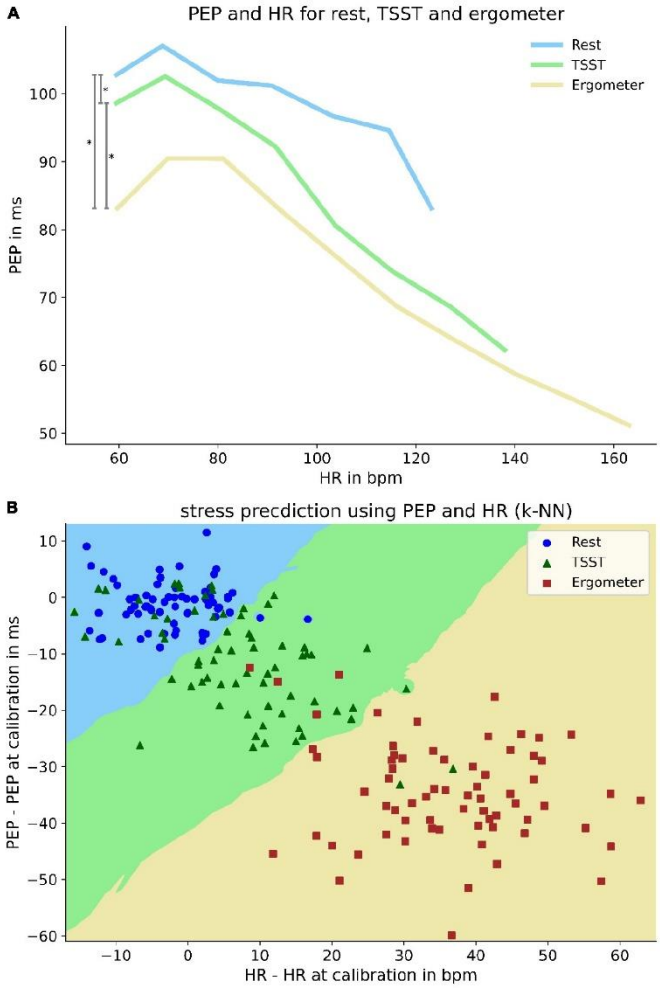

FIGURE 7
Differences of PEP at same heart rate and its predictive power for current load. Upper panel **(A)**: Differences of PEP at same heart rates at rest and under mental and physical load. To enhance visibility, PEP values are averaged over a heart rate range of 12 bpm. Lower pane **(B)** I: k-nearest-neighbor predictor (k = 13) of load-state based on heart rate and PEP deviation from measurement at rest. Decision boundaries are marked by colored areas in the plot. Bisecting decision boundaries represent a coequal importance of PEP and HR for predictive power (e.g., solely heart rate based predictor would show vertical decision boundaries). Scattered elements represent patient specific mean values under rest (blue circle), mental (green triangle) and physical load (red square).

acceleration of signal transduction. As the effect of choosing the Q- or R-wave seemed to be negligible for determining changes in PEP, we decided on the ECG's Q-wave as beginning of PEP.

We were able to show that PEP changes noticeably during mental (TSST) and physical (ergometer) stress. During the TSST, we observed the largest effect on PEP during the first measurement, likely representing the expected habituation effect (34). Under physical load, the PEP showed a clear load-response relationship. This could be explained by PEP being influenced by an increasing shift from parasympathetic to sympathetic activity of the autonomous nervous system. Accordingly, PEP showed a strong correlation with surrogate parameters of sympathetic tone, albeit with still noticeable discrepancies. This might indicate different regulatory patterns for PEP in contrast to heart rate, left-ventricular-ejection-time or SBP.

Important for any PWV-based application, PEP showed a pronounced interindividual variability at rest and even more distinct differences in response to mental or physical load. Consequently, PEP's influence on PWV measurements is large and highly variable. Present PWV-based applications for BP measurement have shown promising measurement accuracy, even without directly measuring PEP (6, 10, 31, 33, 35). Notably, most well-performing devices rely on a BP calibration, which calibrates the device to the subject

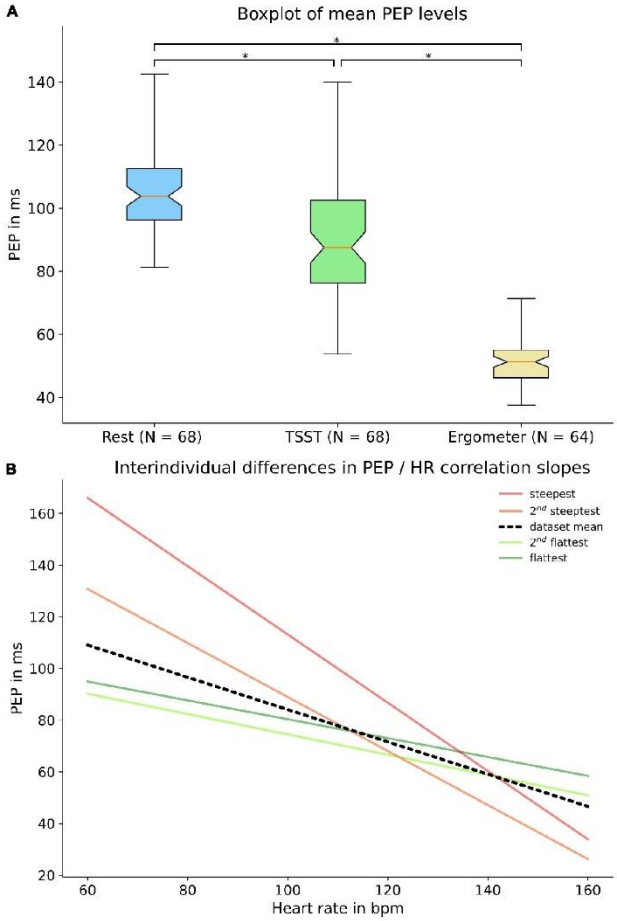

FIGURE 8
Interindividual variance of PEP: The upper panel shows a boxplot **(A)** of individual subject PEP values at rest, at the first question of TSST and the last step of bike ergometer treading. Broad quartiles and long whiskers symbolize a large interindividual variability. The lower panel shows interindividual differences in regression slopes **(B)** between heart rate and PEP. The black line indicates the dataset mean while the green and red lines represent the flattest and steepest slopes, respectively. * = $p < 0.05$.

specific resting PEP (6, 8, 10). The calibration is effective for situation without big BP changes. Studies reporting large differences between reference and PWV-derived BP values might suffered from inadequate (e.g., not at total rest) calibration or could be due to severe problems with the cuff-based reference device (36, 37). However, such devices should also be prone to large measurement error in subjects with non-average PEP dynamic, who cannot be screened for beforehand. Supporting this, we were able to show the high heterogeneity in PEP behavior even in our very homogenous study population (**Figure 8**). Altogether, PEP might be one of the largest contributors to measurement uncertainty in cuff-less and continuous BP measurement.

Not only did we observe large PEP variability, but PEP's correlation to heart rate changed dramatically under changing circumstances. While there was a very strong correlation under physical load, it weakened under mental stress and was almost non-existent under resting conditions. This is unfortunate, as the heart rate is the only easily and reliably detectable parameter of sympathetic balance which could have been a reasonable option for estimating PEP. Further, PEP was not the same under similar heart rates, when there was a change between rest, mental or physical load. Generally, PEP was lower under situations of mental or physical load compared to resting conditions.

While this makes it difficult to find a surrogate parameter for PEP, it enables exciting new possibilities for PEP-based applications. A model based on heart rate and PEP discriminated impressively well between rest, mental and physical load. There might be an opening for PEP-based stress monitoring with possible applications in psychology for treatment monitoring or mental self-care applications with focus on work-life balance or stress reduction. This is not to be

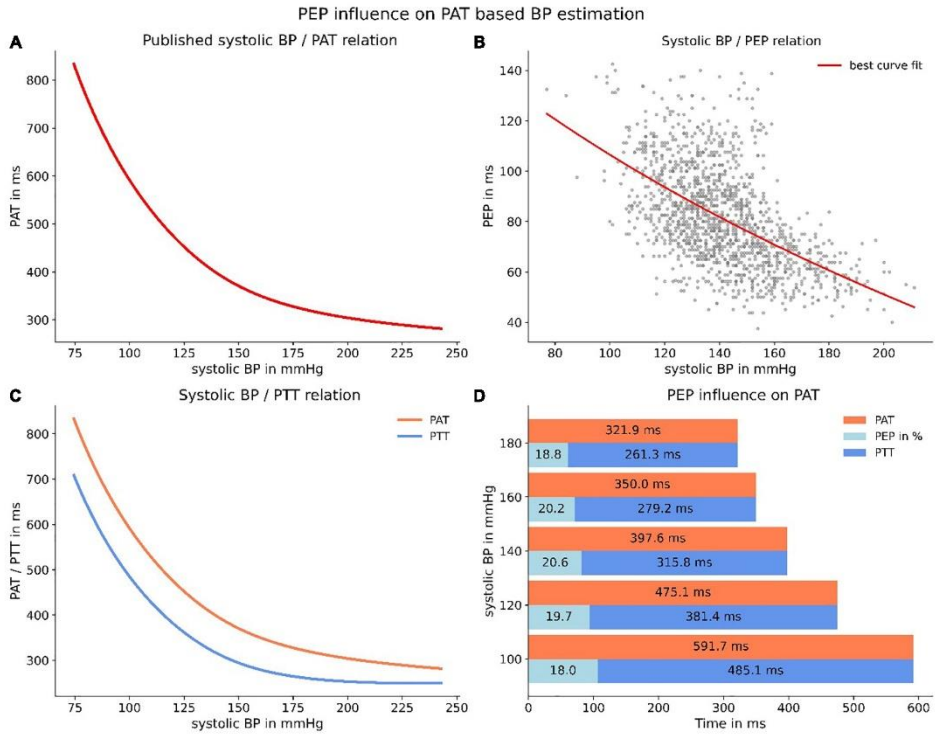

FIGURE 9
Applying PEP to a published PWV-BP relation. Panel **(A)** depicts the relation, transformed to a PAT/BP relation for a "standard" human (1.80 m). Panel **(B)** represents the best polynomial fit for our data of PEP and SBP. Panel **(C)** depicts the resulting PTT-BP relation (PTT = PAT−PEP) when correcting PAT for PEP. The resulting line (blue) is the purest representation of a true PWV-BP relationship. Panel **(D)** highlights the (on average) constant proportion of PEP in PAT.

neglected as both the demand for mental health services and rate of clinical diagnoses of mental health problems are rising steadily (38, 39).

Consequently, PWV-based applications are prone to very high measurement uncertainty when either neglecting or estimating PEP. We were able to investigate the latter visually, when subtracting a polynomial relationship between SBP and PEP derived from our data from a formerly published and robust PWV-SBP relation (6). Even though on average PEP seemed to be a constant proportion of PAT, the variability of PEP for all SBP level led to large confidence intervals of PTT. Therefore, the SBP measurement uncertainty induced by estimating PEP is very large, inflating to extreme values for high SBP due to the specific form of the published PWV-SBP relation. This effect can at least partly be mitigated by performing a calibration measurement and therefore account for the large interindividual differences in resting PEP. Albeit calibration cannot account for the differences in PEP dynamic, which were very prominent in our study and should only become more pronounced when applying any PWV-based BP measurement device to the much more diverse patient population in clinical practice.

All of this supports the claim that measuring PEP directly would be a valuable improvement for any ECG-based PWV application for measuring BP. Although we strongly support the broad integration of PEP into future models, it has to be acknowledged that there are well-performing PWV-based systems, not attributing for PEP (10, 33, 35). This may be due to PEP's strong correlation to SBP, devices relying on calibration and cohort effects, which mitigate individual variability when assessing measurement performance over a large group of patients.

Our study is mainly limited by the homogenous study population of young and healthy subjects. This was done by choice as we aimed at first understanding and characterizing the PEP's behavior in a physiological, disease-free scenario. Aging and disease might change the impact of PEP on PWV-based applications quite dramatically. In our population, PEP declined under increasing load, indicating that PEP-reducing factors (increase in cardiac inotropy) overwrite PEP-increasing factors like an increase in diastolic BP.

It is plausible to assume that this relation might change when the inotropic reserve declines with increasing age and morbidity (40, 41). At the same time, increased (vascular) age coincides with an increased PWV. Therefore, the absolute pulse-arrival-time measured in older patients is decreased (2, 42). Followingly, any change in PEP becomes a larger factor as its relative proportion compared to the pulse-transit-time increases. Consequently, the expected rise in PEP variability in a more diverse patient cohort further highlight the need of measuring PEP when trying to provide PWV-based applications which should

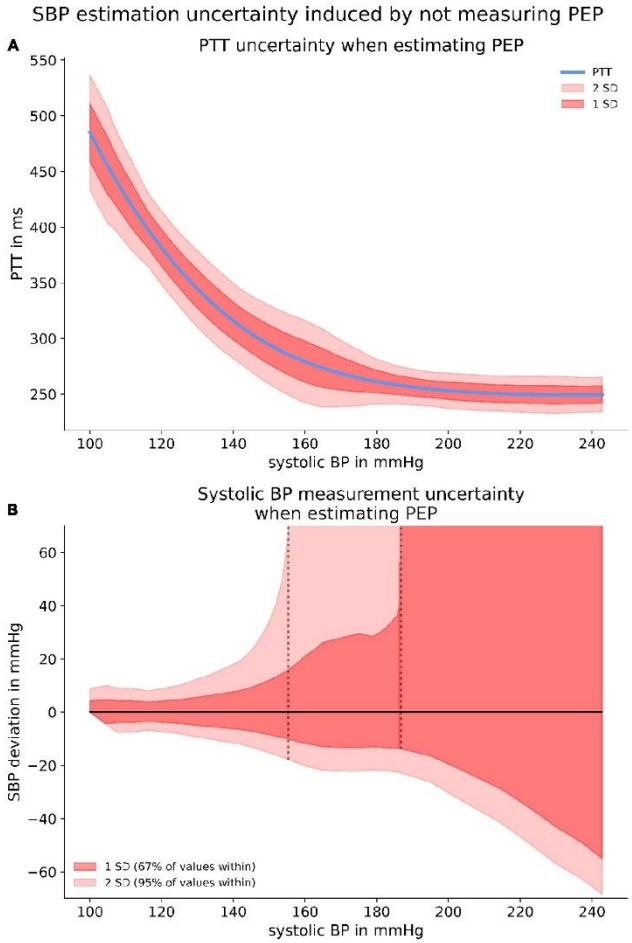

FIGURE 10
The upper panel **(A)** depicts confidence intervals for the PTT-BP relation when estimating PEP. The significant discrepancies are originated from the large PEP variability depicted in **Figure 9B**. The lower panel **(B)** highlights the SBP measurement uncertainty induced by estimating PEP with provided confidence intervals.

be generalizable to a wide variety of patients, across all ages and medical conditions.

Prospectively, it is reasonable to assume that those existing systems will only improve when attributing for PEP properly. PWV-based applications for BP measurement assume that PWV is connected to arterial stiffness which itself correlates with SBP. Getting the electrical and isovolumetric periods of PEP out of an equation solely based on vessel stiffness makes sense, conceptionally, physiologically, and mathematically.

Lastly, enabling the continuous detection of PEP for wearable devices would open the door for more advanced systems. Impedance cardiography provides multiple parameters, many of which are most likely predictive for BP (e.g., left-ventricular-ejection-time, Heather index, acceleration index, etc.). Creating a model based on multiple predictive parameters, ideally including PWV and PEP, could be an important step in the direction of reliable and convenient non-invasive, cuff-less, and continuous BP measurement.

Conclusion

The PEP is a stress-dependent parameter of high importance for PWV-based applications for BP measurement. While it shows little intraindividual variability under resting conditions, it is highly modulated by mental and physical load. We were able to show that the interindividual variability is profound, when analyzing both resting values and stress modulated PEP dynamic.

Consequently, PWV-based applications cannot ignore PEP without accepting considerable measurement uncertainties. Our study revealed that PEP has a strong correlation to parameters of

sympathovagal balance, but also that the strength of correlation is highly stress-modulated and barely existing under resting conditions. Therefore, estimating PEP *via* a surrogate such as the heart rate is not feasible. The effects of neglecting or even estimating PEP for PWV-based SBP measurement applications is considerable. Our experiment revealed serious measurement uncertainties caused by estimating PEP instead of measuring it.

Concludingly, measuring PEP directly offers the chance of greatly improving PWV-based systems for BP measurement, even under already well-performing circumstances. Further, continuous impedance cardiography might enable more complex and capable systems in the future.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Local Ethics Committee of Charité–Universitätsmedizin Berlin, approval-number: EA4/051/21. We registered the study at Charité–Universitätsmedizin Berlin's clinical trial register before the start of data collection (ePA: 3000224). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

NP carried out the majority of the experimental work and wrote the manuscript. TB and NP performed the statistical analysis. AP provided valuable advice on the design and conduct of the study. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Acknowledgments

We thank Dario Zocholl form the Charité's Institute of Biometry and Clinical Epidemiology for the supportive dialogue and close collaboration.

Conflict of interest

NP, AP, and TB advised SOMNOmedics on blood pressure and received travel support.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1138356/full#supplementary-material

References

1. Bortolotto L, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar M. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* (2000) 13:165–71. doi: 10.1016/S0895-7061(99)00192-2

2. McEniery C, Yasmin, Hall I, Qasem A, Wilkinson I, Cockcroft J. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-cardiff collaborative trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* (2005) 46:1753–60. doi: 10.1016/J.JACC.2005.07.037

3. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension.* (2009) 54:1328–36. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653

4. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson S, Benjamin E, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* (2014) 63:636–46. doi: 10.1016/J.JACC.2013.09.063

5. Gribbin B, Steptoe A, Sleight P. Pulse wave velocity as a measure of blood pressure change. *Psychophysiology.* (1976) 13:86–90. doi: 10.1111/J.1469-8986.1976.TB03344.X

6. 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) 24:217–21. doi: 10.3109/08037051.2015.1030901

7. Pereira T, Correia C, Cardoso J. Novel methods for pulse wave velocity measurement. *J Med Biol Eng.* (2015) 35:555–65. doi: 10.1007/S40846-015-0086-8/TABLES/4

8. Hennig A, Patzak A. Continuous blood pressure measurement using pulse transit time. *Somnologie.* (2013) 17:104–10. doi: 10.1007/s11818-013-0617-x

9. Wang Y, Liu Z, Ma S. Cuff-less blood pressure measurement from dual-channel photoplethysmographic signals via peripheral pulse transit time with singular spectrum analysis. *Physiol Meas.* (2018) 39:025010. doi: 10.1088/1361-6579/AA996D

10. Socrates T, Krisai P, Vischer A, Meienberg A, Mayr M, Burkard T. Improved agreement and diagnostic accuracy of a cuffless 24-h blood pressure measurement device in clinical practice. *Sci Rep.* (2021) 11:1143. doi: 10.1038/S41598-020-80905-X

11. Callaghan F, Babbs C, Bourland J, Geddes L. The relationship between arterial pulse-wave velocity and pulse frequency at different pressures. *J Med Eng Technol.* (1984) 8:15–8. doi: 10.3109/03091908409032067

12. Newlin D. Relationships of pulse transmission times to pre-ejection period and blood pressure. *Psychophysiology.* (1981) 18:316–21. doi: 10.1111/J.1469-8986.1981.TB03042.X

13. Talley R, Meyer J, McNay J. Evaluation of the pre-ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs. *Am J Cardiol.* (1971) 27:384–91. doi: 10.1016/0002-9149(71)90435-8

14. Paiva R, Carvalho P, Aubert X, Muehlsteff J, Henriques J, Antunes M. Assessing PEP and LVET from heart sounds: algorithms and evaluation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* (2009) 2009:3129–33. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332572

15. Berntson G, Lozano D, Chen Y, Cacioppo J. Where to Q in PEP. *Psychophysiology.* (2004) 41:333–7. doi: 10.1111/J.1469-8986.2004.00156.X

16. Lorne E, Mahjoub Y, Diouf M, Sleghem J, Buchalet C, Guinot P, et al. Accuracy of impedance cardiography for evaluating trends in cardiac output: a comparison with oesophageal Doppler. *Br J Anaesth.* (2014) 113:596–602. doi: 10.1093/bja/aeu136

17. Kortekaas M, van Velzen M, Grüne F, Niehof S, Stolker R, Huygen F. Small intra-individual variability of the pre-ejection period justifies the use of pulse transit time as approximation of the vascular transit. *PLoS One.* (2018) 13:e0204105. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0204105

18. Crowell S, Beauchaine T, Gatzke-Kopp L, Sylvers P, Mead H, Chipman-Chacon J. Autonomic correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *J Abnorm Psychol.* (2006) 115:174–8. doi: 10.1037/0021-843X.115.1.174

19. Richter M, Gendolla G. The heart contracts to reward: monetary incentives and preejection period. *Psychophysiology.* (2009) 46:451–7. doi: 10.1111/J.1469-8986.2009.00795.X

20. Brenner S, Beauchaine T. Pre-ejection period reactivity and psychiatric comorbidity prospectively predict substance use initiation among middle-schoolers: a pilot study. *Psychophysiology.* (2011) 48:1588–96. doi: 10.1111/J.1469-8986.2011.01230.X

21. Ahles J, Mezulis A, Crowell S. Pre-ejection period reactivity to reward is associated with anhedonic symptoms of depression among adolescents. *Dev Psychobiol.* (2017) 59:535–42. doi: 10.1002/DEV.21518

22. Edmiston E, Muscatello R, Corbett B. Altered pre-ejection period response to social evaluative threat in adolescents with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord.* (2017) 36:57–65. doi: 10.1016/J.RASD.2017.01.008

23. Guinot P, Bernard E, Defrancq F, Petiot S, Majoub Y, Dupont H, et al. Mini-fluid challenge predicts fluid responsiveness during spontaneous breathing under spinal anaesthesia: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* (2015) 32:645–9. doi: 10.1097/EJA.0000000000000175

24. Löschel J, Haueisen J, Supriyanto E, Jaganathan S, Soesanto A, Aschoff M. Validation study on cardiac output and index determination in impendence cardiography on postoperative cardiac patients in critical care. *2016 International conference on robotics, automation and sciences (ICORAS).* Melaka: IEEE (2017). p. 1–5. doi: 10.1109/ICORAS.2016.7872620

25. Kim G, Kim S, Kim S, Yun S, Jung H, Kang Y, et al. Accuracy and efficacy of impedance cardiography as a non-invasive cardiac function monitor. *Yonsei Med J.* (2019) 60:735–41. doi: 10.3349/ymj.2019.60.8.735

26. Hill D, Merrifield A. Left ventricular ejection and the heather index measured by non-invasive methods during postural changes in man. *Acta Anaesthesiol Scand.* (1976) 20:313–20. doi: 10.1111/J.1399-6576.1976.TB05044.X

27. de Greeff A, Shennan A. Validation of the Spacelabs 90227 Ontrak device according to the European and British hypertension societies as well as the American protocols. *Blood Press Monit.* (2020) 25:110–4. doi: 10.1097/MBP.0000000000000424

28. Allen A, Kennedy P, Cryan J, Dinan T, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the trier social stress test. *Neurosci Biobehav Rev.* (2014) 38:94–124. doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2013.11.005

29. Allen A, Kennedy P, Dockray S, Cryan J, Dinan T, Clarke G. The trier social stress test: principles and practice. *Neurobiol Stress.* (2017) 6:113–26. doi: 10.1016/J.YNSTR.2016.11.001

30. Buitinck L, Louppe G, Blondel M, Pedregosa F, Mueller A, Grisel O, et al. API design for machine learning software: experiences from the scikit-learn project. *European conference on machine learning and principles and practices of knowledge discovery in databases.* Prague: Springer (2013). p. 1–15.

31. 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) 112:309–15. doi: 10.1007/s00421-011-1983-3

32. Eliakim M, Sapoznikov D, Weinman J. Pulse wave velocity in healthy subjects and in patients with various disease states. *Am Heart J.* (1971) 82:448–57. doi: 10.1016/0002-8703(71)90229-8

33. Pilz N, Patzak A, Bothe T. Continuous cuffless and non-invasive measurement of arterial blood pressure—concepts and future perspectives. *Blood Press.* (2022) 31:254–69. doi: 10.1080/08037051.2022.2128716

34. Kothgassner O, Goreis A, Glenk L, Kafka J, Pfeffer B, Beutl L, et al. Habituation of salivary cortisol and cardiovascular reactivity to a repeated real-life and virtual reality trier social stress test. *Physiol Behav.* (2021) 242:113618. doi: 10.1016/J.PHYSBEH.2021.113618

35. Bilo G, Zorzi C, Ochoa Munera J, Torlasco C, Giuli V, Parati G. Validation of the somnotouch-NIBP noninvasive continuous blood pressure monitor according to the European society of hypertension international protocol revision 2010. *Blood Press Monit.* (2015) 20:291–4. doi: 10.1097/MBP.0000000000000124

36. Nyvad J, Christensen K, Buus N, Reinhard M. The cuffless SOMNOtouch NIBP device shows poor agreement with a validated oscillometric device during 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens.* (2021) 23:61–70. doi: 10.1111/JCH.14135

37. Bothe T, Bilo G, Parati G, Haberl R, Pilz N, Patzak A. Impact of oscillometric measurement artefacts in ambulatory blood pressure monitoring on estimates of average blood pressure and of its variability: a pilot study. *J Hypertens.* (2022) 41:140–9. doi: 10.1097/HJH.0000000000003315

38. Lipson S, Lattie E, Eisenberg D. Increased rates of mental health service utilization by U.S. College students: 10-year population-level trends (2007-2017). *Psychiatr Serv.* (2019) 1:60–3. doi: 10.1176/appi.ps.201800332

39. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: a meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol.* (2021) 21:100196. doi: 10.1016/J.IJCHP.2020.07.007

40. Lakatta E, Gerstenblith G, Angell C, Shock N, Weisfeldt M. Diminished inotropic response of aged myocardium to catecholamines. *Circ Res.* (1975) 36:262–9. doi: 10.1161/01.RES.36.2.262

41. Hees P, Fleg J, Mirza Z, Ahmed S, Siu C, Shapiro E. Effects of normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic, and chronotropic responses to dobutamine. *J Am Coll Cardiol.* (2006) 47:1440–7. doi: 10.1016/J.JACC.2005.11.052

42. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, Calvet D, Choukroun G, Danchin N, et al. SPARTE Study: normalization of arterial stiffness and cardiovascular events in patients with hypertension at medium to very high risk. *Hypertension.* (2021) 78:983–95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17579

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste (Stand 20.06.2024)

Originalarbeiten

Pilz N, Heinz V, Parati G, Haberl R, Hofmann E, Küchler G, Patzak A, Bothe TL. Assessment of Nocturnal Blood Pressure: Importance of Determining the Time in Bed—A Pilot Study. JCM 2024 Apr 9. IF: 3.9 (2022, Q1)

Bothe TL, Kreutz R, Glos M, Patzak A, **Pilz N**. Simultaneous 24-h ambulatory blood pressure measurement on both arms: a consideration for improving hypertension management. J Hypertens. 2023 Dec 7. doi: 10.1097/HJH.0000000000003632. IF: 4.900 (2022, Q2)

Bothe TL, Hulpke-Wette M, Barbarics B, Patzak A, **Pilz N**. Accuracy of cuff-less, continuous, and non-invasive blood pressure measurement in 24-h ABPM in children aged 5-17. Blood Press. 2023 Dec;32(1):2255704. IF: 1.800 (2022, Q4)

Roth B, Bothe TL, Patzak A, **Pilz N**. Validation of the ABPMpro ambulatory blood pressure monitor in the general population according to AAMI/ESH/ISO Universal Standard (ISO 81060-2:2018). Blood Press Monit. 2023 Apr 5. IF: 1.430 (2021, Q4)

Pilz N, Patzak A, Bothe TL. The pre-ejection period is a highly stress dependent parameter of paramount importance for pulse-wave-velocity based applications. Front Cardiovasc Med. 2023 Feb 15;10:1138356. IF: 5.848 (2021, Q2)

Bothe TL, Bilo G, Parati G, Haberl R, **Pilz N**, Patzak A. Impact of oscillometric measurement artefacts in ambulatory blood pressure monitoring on estimates of average blood pressure and of its variability: a pilot study. J Hypertens. 2022 Oct 21; IF: 4.844 (2020, Q2)

Bothe TL, Patzak A, **Pilz N**. The B-Score is a novel metric for measuring the true performance of blood pressure estimation models. Scientific Reports 2022 12:1. 2022 Jul 16;12(1):1–10. IF: 4.380 (2020, Q1)

Übersichtsartikel

Pilz, N, Heinz, V, Parati, G, Haberl, R, Hofmann, E, Küchler, G, Patzak, A, Bothe, TL. Assessment of Nocturnal Blood Pressure: Importance of Determining the Time in Bed—A Pilot Study. J. Clin. Med. 2024, 13, 2170. doi: 10.3390/jcm13082170 IF: 3.900 (2022, Q2)

Bothe TL**,** Gunga HC, **Pilz N**, Heinz V, Opatz OS. Relativistic aspects of physiology: Expanding our understanding of conventional control loops. Acta Physiol (Oxf). 2023 Dec;239(4):e14064. doi: 10.1111/apha.14064. IF: 6.4 (2022, Q1)

Bothe TL, **Pilz N**, Patzak A, Opatz OS. Bridging the gap: The dichotomy between measurement and reality in physiological research. Acta Physiol (Oxf). 2023 Jun 24:e14015. doi: 10.1111/apha.14015. IF: 7.532 (2021, Q1)

Pilz N, Patzak A, Bothe TL. Continuous cuffless and non-invasive measurement of arterial blood pressure—concepts and future perspectives.

https://doi.org/101080/08037051202222128716. 2022 Dec 31;31(1):254–69. IF: 2.835 (2020, Q3)

Bothe TL, **Pilz N**, Dippel LJ. The compass of biomedicine. Acta Physiol 2022 Sep 1;236(1):e13856. IF: 6.311 (2020, Q1)

Bothe TL, Dippel LJ, **Pilz N**. The Art of Planning-How many samples are enough? Acta Physiol (Oxf). 2022 Feb 1;234(2). IF: 6.311 (2020, Q1)

Bothe TL, Patzak A, Schubert R, **Pilz N**. Getting it right matters! Covid-19 pandemic analogies to everyday life in medical sciences. Acta Physiol. 2021 Sep 1;233(1). IF: 6.311 (2020, Q1)

Bothe TL, Patzak A, Schubert R, Pilz N. Getting it right matters! Covid-19 pandemic analogies to everyday life in medical sciences. Acta Physiol. 2021 Sep 1;233(1). IF: 6.311 (2020, Q1)

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Tomas L Bothe und Prof. Dr. Andreas Patzak bedanken. Während des COVID-19 Lockdowns Anfang 2021 haben Tomas L Bothe und ich begonnen, uns intensiv mit dem Thema manschettenlose, kontinuierliche, nichtinvasive Blutdruckmessung auseinanderzusetzen. Aus einer Freundschaft ist eine fruchtbare wissenschaftliche Zusammenarbeit entstanden. Ohne sein Mitwirken wäre weder die Durchführung noch die Auswertung dieser Studie möglich gewesen.

Andreas Patzak hat uns mit seinem langjährigen Wissen auf dem Gebiet der alternativen Blutdruckmessung unterstützt. Dank seiner Begleitung des Arbeitsprozesses konnten wir uns in einem sehr geschützten Umfeld frei entfalten und so sehr konstruktiv voranschreiten.

Ich möchte mich außerdem bei meinen Eltern, Dr. Katrin Pilz und Andreas Pilz, bedanken, die mein wissenschaftliches Interesse geweckt haben und mich stets unterstützt haben.

Mein Dank gilt ebenso Caroline Schmieta, die mir immer zur Seite stand und eine emotionale Stütze war.