



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie

**Gefäßsteifigkeitsindices bei Kindern mit Adipositas, Diabetes und  
Fettstoffwechselstörung- Vergleich mit einem Normkollektiv**

**Verena Alber**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. R. M. Oberhoffer
2. Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 06.06.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2017 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Fragestellung und Motivation.....	8
1.2 Allgemeine Grundlagen.....	10
1.2.1 Pathophysiologie der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	10
1.2.2 Risikofaktoren der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	12
1.2.3 Folgeerkrankungen.....	16
1.3 Pulswellenanalyse.....	18
1.3.1 Definition und Kreislaufmodell.....	18
1.3.2 Messmethoden.....	22
1.3.3 Pulswellenmessung im Kindesalter.....	23
2 Probanden und Methoden.....	25
2.1 Studienpopulation und Studiendesign.....	25
2.2 Anthropometrische Daten.....	25
2.3 Pulswellenmessung.....	27
2.4 Statistische Methoden.....	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Deskriptive Statistik.....	29
3.1.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs.....	29
3.2 Vergleich der Gefäßparameter.....	33
3.2.1 Vergleich Normkollektiv mit übergewichtigen und adipösen Probanden.....	33
3.2.2 Vergleich Normkollektiv mit Diabetikern.....	43
3.2.3 Vergleich Normkollektiv mit Kindern mit Fettstoffwechselstörung.....	49
3.2.4 Zwischenbilanz: Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren auf die Gefäßparameter.....	55
3.3 Korrelationsanalysen.....	56
3.3.1 Assoziation von Alter, Größe, Gewicht, BMI, Bauchumfang und WHtR mit den Gefäßparametern im Normkollektiv.....	56

3.3.2	Assoziation von Blutdruckwerten mit der Pulswellengeschwindigkeit im Normkollektiv .....	58
3.3.3	Assoziation von Diabetes Erkrankungsdauer mit den Gefäßparametern .....	59
3.4	Regressionsanalysen.....	61
4	Diskussion.....	64
4.1	Diskussion der Methoden.....	64
4.1.1	Beurteilung der Studienpopulation.....	64
4.1.2	Beurteilung der anthropometrischen Daten .....	64
4.1.3	Beurteilung der Pulswellenmessung .....	66
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	69
4.2.1	Vergleich Normkollektiv mit übergewichtigen und adipösen Probanden.....	69
4.2.2	Vergleich Normkollektiv mit Diabetikern .....	74
4.2.3	Vergleich Normkollektiv mit Kindern mit Fettstoffwechselstörung.....	77
4.2.4	Diskussion von Korrelations- und Regressionsanalysen.....	81
4.2.5	Einblick in Therapie und Prävention der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	84
4.2.6	Limitationen der Studie:.....	87
4.3	Schlussfolgerung.....	88
5	Zusammenfassung.....	89
	Literaturverzeichnis.....	92
	Danksagung .....	104

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Darstellung der Rarefizierung von Elastinfasern in der Gefäßwand mit steigendem Alter: oben Aorta einer 46-jährigen Patientin, unten Aorta einer 91-jährigen Patientin aus Weber et al. (Weber, 2010).....	10
Abbildung 2: Einfluss von Adipositas auf das kardiovaskuläre System -Abkürzungen: End. Dysfunk.= endotheliale Dysfunktion; SN = sympathisches Nervensystem; SGR = systemischer Gefäßwiderstand; AC = arterial compliance; RR = Blutdruck; CO = cardiac output- modifiziert nach Cote et al. (Anita T. Cote et al., 2013).....	14
Abbildung 3: Pathophysiologische Folgen der erhöhten aortalen Gefäßsteifigkeit aus Weber et al. (Weber, 2010) .....	17
Abbildung 4: Pulswellenanalyse modifiziert nach Stoner et al.(Stoner, Young, & Fryer, 2012) .....	19
Abbildung 5: Blutdruckkurven der A.radialis (links) und der Aorta ascendens (rechts). Mit zunehmendem Alter wird die Aorta ascendens durch eine frühzeitige Pulswellenreflexion bereits in der Systole erreicht (Pfeile) SP: systolischer Blutdruck; DP: diastolischer Blutdruck; MP: Mitteldruck; PP: Pulsdruck aus Weber et al. (Weber, 2010) .....	20
Abbildung 6: Pulswellenanalyse mittels Mobil-O-Graph NG® .....	27
Abbildung 7: Übersicht einzelner Kollektive .....	29
Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der vier Kollektive mit jeweiliger Anzahl der weiblichen und männlichen Probanden.....	30
Abbildung 9: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit übergewichtigen und adipösen Probanden (Risikokollektiv) .....	36
Abbildung 10: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit übergewichtigen Probanden (Risikokollektiv).....	39
Abbildung 11: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit adipösen Probanden (Risikokollektiv) .....	42
Abbildung 12: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit Diabetikern (Risikokollektiv).....	45
Abbildung 13: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv und Diabetikern mit Erkrankungsdauer über 6 Jahren (Risikokollektiv) .....	48
Abbildung 14: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv und Kindern mit Fettstoffwechselstörung (Risikokollektiv).....	51

Abbildung 15: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv und Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie (Risikokollektiv).....	54
Abbildung 16: Korrelation von Gewicht und Pulswellengeschwindigkeit .....	58
Abbildung 17: Korrelation von zentral systolischem Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit .....	59

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie .....	25
Tabelle 2: Übersicht der anthropometrischen Daten .....	31
Tabelle 3: Übersicht der Gefäßparameter der Studienkollektive.....	32
Tabelle 4: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv mit gematchten übergewichtigen und adipösen Probanden .....	34
Tabelle 5: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv mit gematchten übergewichtigen und adipösen Probanden .....	35
Tabelle 6: Definition der Risikokollektive übergewichtige und adipöse Probanden.....	37
Tabelle 7: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten übergewichtigen Probanden.....	37
Tabelle 8: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv mit gematchten übergewichtigen Probanden.....	38
Tabelle 9: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten adipösen Probanden.....	40
Tabelle 10: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv mit gematchten adipösen Probanden.....	41
Tabelle 11:Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Diabetikern.....	43
Tabelle 12: Vergleich der Gefäßparameter Normkollektiv mit gematchten Diabetikern .....	44
Tabelle 13: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Diabetikern mit Erkrankungsdauer über 6 Jahre .....	46
Tabelle 14: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv und gematchten Diabetiker mit Erkrankungsdauer über 6Jahre .....	47
Tabelle 15: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Kindern mit Fettstoffwechselstörung .....	49
Tabelle 16: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv und gematchten Probanden mit Fettstoffwechselstörung .....	50
Tabelle 17:Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Kindern mit FHC.....	52
Tabelle 18: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv und gematchten Probanden mit FHC.....	53
Tabelle 19: Korrelation von anthropometrischen Daten und Gefäßparametern.....	57
Tabelle 20: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit mit übrigen Gefäßparametern.....	59
Tabelle 21: Korrelation von Diabetes Erkrankungsdauer und Gefäßparametern.....	60
Tabelle 22: Modellzusammenfassung.....	61
Tabelle 23: Regressionskoeffizienten.....	62

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes und Jugendalter
AGE	advanced glycation endproducts
$\beta$	Regressionskoeffizient
COG	Childhood Obesity Group
CRP	C-reaktives Protein
ECOG	European Childhood Obesity Group
FHC	Familiäre Hypercholesterinämie
FMD	flow mediated dilatation
HDL	high density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HMS	Hypertension Management Software
I.E.M.	Industrielle Entwicklung Medizintechnik
IMT	intima media thikness
IOTF	International Obesity Task Force
KIGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LDL	low density lipoprotein
MCAD	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
p	Signifikanzniveau
pDBD	peripher diastolischer Blutdruck
pMAD	peripher mittlerer arterieller Druck
PPAmp	Pulsdruckamplifikation
pPD	peripherer Pulsdruck
pSBD	peripher systolischer Blutdruck
Pwaaix	pulse wave analysis augmentation index -Augmentationindex
Pwaaix75	pulse wave analysis augmentation index corrected to a heart rate of 75 beats/min - Augmentationindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute
PWV	pulse wave velocity - Pulswellengeschwindigkeit
RKI	Robert Koch Institut
r	Korrelationskoeffizient
$r^2$	Bestimmtheitsmaß
SDS	standard deviation scores
TGF	transforming growth factor
WC	waist circumference - Bauchumfang
WHO	World Health Organisation
WHtR	waist to height ratio
zDBD	zentral diastolischer Blutdruck
zPD	zentraler Pulsdruck
zSBD	zentral systolischer Blutdruck
z-score	standard score

# 1 Einleitung

## 1.1 Fragestellung und Motivation

Nach der World Health Organisation (WHO) stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Todesursache in den Industriestaaten dar. Im Jahr 2013 starben in Deutschland 354 493 Menschen an Erkrankungen des Herzkreislaufsystems. Der Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen bezogen auf alle Todesursachen betrug 39,7% (Statistisches Bundesamt, 2013). Neben diesem gesundheitlichen Aspekt spielt auch die wirtschaftliche Komponente eine wichtige Rolle. Für die Prävention, Behandlung, Rehabilitation und Pflege von Erkrankungen und Unfällen entstanden in Deutschland im Jahr 2008 Krankheitskosten von 254,3 Milliarden Euro (rund 3 100 Euro pro Kopf). Dabei waren die höchsten Kosten, rund 37 Milliarden Euro, auf Ausgaben für Herz-Kreislaferkrankungen zurückzuführen (Statistisches Bundesamt, 2010). Früherkennungs- und Präventionsmaßnahmen, die das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen erkennen bzw. verhindern sind demnach nicht nur von medizinischem, sondern auch von ökonomischem Interesse. In den letzten Jahren hat die arterielle Gefäßsteifigkeit im Zusammenhang mit der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die arterielle Gefäßsteifigkeit zeigt einen hohen prädikativen Wert für kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Gesamtmortalität im Erwachsenenalter, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Yoav Ben-Shlomo et al., 2013; Y. Ben-Shlomo et al., 2014; Laurent et al., 2001; Laurent et al., 2006).

Als Goldstandard zur Ermittlung der Gefäßsteifigkeit gilt heutzutage die Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Es zeigte sich, dass Patienten mit erhöhter PWV ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität haben. Der Vorhersagewert der PWV für kardiovaskuläre Ereignisse ist dabei vor allem bei Patienten mit bereits erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil größer als bei gesunden Individuen (Vlachopoulos, Aznaouridis, & Stefanadis, 2010). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei größerer oder ansteigender PWV hat sich jedoch auch als unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt. Eine aktuelle Metanalyse ergab, dass eine Zunahme der PWV um 1m/s bei einem Patienten ohne sonstige kardiovaskuläre Risikofaktoren das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 7% erhöht (Y. Ben-Shlomo et al., 2014).

Die Grundbausteine für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen werden in der Kindheit gelegt. Durch veränderte Lebensverhältnisse, Gewohnheiten und Umwelteinflüssen steigt die Prävalenz von Übergewicht, Adipositas, Diabetes, Dyslipidämien und Hypertonie bei Erwachsenen aber auch bei Kindern (Short, Blackett, Gardner, & Copeland, 2009).

Bereits im Kindesalter kann die Pulswellengeschwindigkeit, als Maß für die Gefäßsteifigkeit, bei Vorhandensein spezieller Risikofaktoren erhöht sein (Urbina et al., 2009). Die Europäische Hypertonie Gesellschaft empfiehlt für Erwachsene seit 2007 in ihren

Leitlinien die Messung der Pulswellengeschwindigkeit zur Erfassung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und zur Abschätzung eines möglichen Endorganschadens im arteriellen System. Als Grenzwert für das Vorliegen eines Endorganschadens wurde eine aortale PWV von 10 m/s festgelegt. Steigt die PWV über diesen Wert an, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse (Baulmann, Nurnberger, et al., 2010; Mancia et al., 2007).

Patienten, die bemessen an traditionellen Risikoscores nur ein geringes oder mittleres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen, können durch zusätzliche Betrachtung der Gefäßsteifigkeit einer höheren oder niedrigeren Risikogruppe zugeteilt werden (Mitchell et al., 2010; Sehestedt et al., 2010). Die Bestimmung der PWV kann Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen stratifizieren, die von einer aggressiveren kardiovaskulären Therapie profitieren könnten (Illyés et al., 2008; Mancia et al., 2007). Vaskuläre Gefäßveränderungen beschränken sich bei Kindern häufig auf klinisch inapparente Frühstadien. Risikofaktoren, die den Prozess der zunehmenden arteriellen Gefäßsteifigkeit beschleunigen, sind hingegen bereits im Kindesalter vorhanden. Eine Expertengruppe des United States National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) hat in ihren Empfehlungen 2011 zwei primäre Präventionsziele definiert: Zum einen die Prävention der Entwicklung von Risikofaktoren und zum anderen, das Verhindern von zukünftigen kardiovaskulären Erkrankungen bei Kindern die bereits solche Risikofaktoren aufweisen (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, & Blood, 2011). Die Messung der Gefäßsteifigkeit im Kindesalter kann dazu beitragen, Kinder mit hohem Risiko für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen zu identifizieren. Mit der frühen Detektion von Gefäßveränderungen anhand der Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit besteht somit ein sehr sensitives Werkzeug in der Präventionsmedizin (Cruickshank, Rezailashkajani, & Goudot, 2009). Ziel ist es, Gefäßveränderungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um langfristig Folgeschäden zu verringern.

In dieser Arbeit wurden die Pulswellengeschwindigkeit und weitere Parameter der Pulswellenanalyse bei Kindern untersucht. Dazu wurde ein nichtinvasives oszillometrisches Messverfahren angewandt. Das Ziel der Arbeit war es, die Gefäßsteifigkeitsindices von Kindern mit speziellen Risikofaktoren wie Übergewicht bzw. Adipositas, Diabetes und Dyslipidämien mit denen gesunder Kinder zu vergleichen.

## 1.2 Allgemeine Grundlagen

### 1.2.1 Pathophysiologie der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Bereits in den zwanziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts untersuchten Bramwell und Hill Veränderungen der Gefäßeigenschaften und stellten fest, dass die Gefäßsteifigkeit mit dem Alter zunimmt (Bramwell & Hill, 1922). Die Steifigkeit der Arterien wird strukturell durch das Verhältnis der beiden Strukturproteine Elastin und Kollagen bestimmt. Eine Abnahme des Elastin Gehaltes in der tunica media bzw. eine Zunahme von Kollagen in der tunica adventitia führt zu einer erhöhten Steifigkeit (A. Avolio, Jones, & Tafazzoli-Shadpour, 1998; Laurent, Boutouyrie, & Lacolley, 2005). Abbildung 1 zeigt die Veränderungen der Fasern mit steigendem Alter. Histologische Untersuchungen der Gefäßintima von steifen Gefäßen zeigen ungeordnete Endothelzellen, zahlreiche Kollagenfasern, brüchige Elastin Moleküle, eine Infiltration von glatten Gefäßmuskelzellen, Makrophagen und mononukleäre Zellen, sowie ein Zunahme von Enzymen und Botenstoffen, wie Matrix Metalloproteinasen, TGF (transforming growth factor), Zelladhäsionsproteine und Zytokine. Weiter Moleküle die die Gefäßsteifigkeit beeinflussen, sind AGEs (advanced glycation endproducts). Durch nichtenzymatische Proteinglykosilierung kommt es zur Bildung irreversibler, unelastischer Kollagenverbindungen und steifer Elastinverbindungen. Daneben aktivieren AGEs diverse Signalwege, die zur endothelialen Dysfunktion führen (Lakatta, 2003; Zieman, Melenovsky, & Kass, 2005).

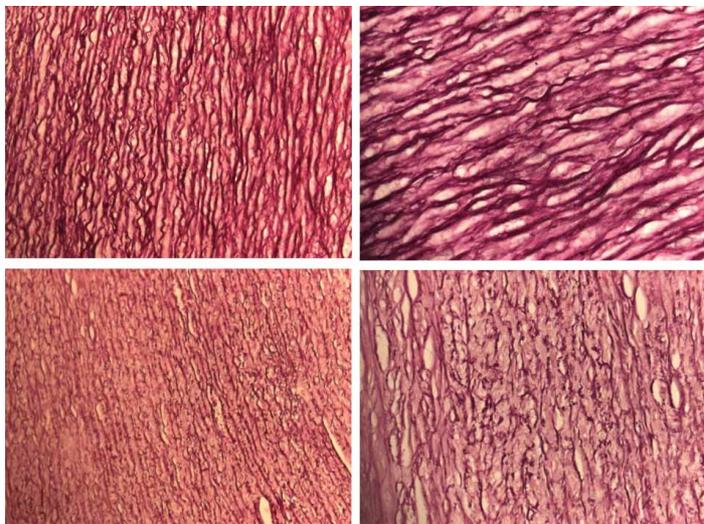


Abbildung 1: Histologische Darstellung der Rarefizierung von Elastinfasern in der Gefäßwand mit steigendem Alter: oben Aorta einer 46-jährigen Patientin, unten Aorta einer 91-jährigen Patientin aus Weber et al. (Weber, 2010)

Die elastischen Lamellen werden mit zunehmendem Alter brüchig und durch rigide Kollagenfasern ersetzt. Neben dem Alter werden weitere Faktoren, die zu diesen strukturellen Veränderungen des Gefäßaufbaues führen, diskutiert. Dazu zählen unter anderem: Hypertonie, metabolische Erkrankungen wie z.B. Diabetes und Entzündungsprozesse (Salvi, 2012). Diese Veränderung des Strukturgerüsts manifestiert

sich vor allem in den großen elastischen Arterien. Die kleinen muskulären Arterien der Peripherie zeigen solche Veränderungen kaum (O'Rourke, 2007). Eine Abnahme des Elastin Gehalts führt zudem zu einer erhöhten Prädisposition für Arteriosklerose, bedingt durch vermehrten Scher-Stress der luminalen Gefäßwand und dem damit verbunden Endothelschaden (A. Avolio et al., 1998). Neben den strukturellen Veränderungen können auch funktionelle Vorgänge die Gefäßsteifigkeit beeinflussen. Dabei spielt das Gefäßendothel und dessen Einfluss auf den Gefäßmuskeltonus eine entscheidende Rolle. Wichtigster Mediator des Endothels ist NO (Stickstoffmonoxid). NO bewirkt eine Vasodilatation der Gefäßmuskelzellen und ist beteiligt an der Regulation der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Störungen im NO Signalweg können zu erhöhter Gefäßsteifigkeit führen (McEniery et al., 2006). Ein weiterer funktioneller Vorgang, der die Gefäßsteifigkeit erhöht, ist die Zunahme des arteriellen Druckes. Der arterielle Druck steigt mit zunehmender Herzfrequenz, größerem Schlagvolumen, erhöhtem vaskulärem Widerstand und einer vorzeitigen Reflexion der Pulswelle (Urbina et al., 2009; Van Bortel et al., 2002). Mit zunehmenden Druck, steigt der Druck auf die Arterienwand und das Gefäß reagiert darauf mit einer vermehrten Bildung von kollagenen Fasern (O'Rourke, 1976).

Neben den strukturellen und funktionellen Veränderungen konnten auch genetische Einflussfaktoren der arteriellen Gefäßsteifigkeit identifiziert werden. Gene, die das Renin-Angiotensin- Aldostern System, Strukturproteine, Metalloproteinasen und den NO Signalweg regulieren, stehen im Vordergrund der aktuellen Forschung. Des Weiteren spielen Gene der  $\beta$ -Adrenorezeptoren, Endothelinrezeptoren und Entzündungsmediatoren eine Rolle bei der Entwicklung von Gefäßsteifigkeit (Lacolley, Challande, Osborne-Pellegrin, & Regnault, 2009).

Die arterielle Gefäßsteifigkeit und die Arteriosklerose werden als unterschiedliche Prozesse beschrieben, die allerdings, zum Teil bedingt durch gemeinsame Risikofaktoren, häufig zusammen vorkommen und deren genaue Abgrenzung nicht immer einfach ist (Zieman et al., 2005). Vor allem ein Zusammenhang zwischen späteren Stadien der arteriosklerotischen Veränderungen mit arterieller Gefäßsteifigkeit werden beschrieben (van Popele et al., 2001). Es gibt aber auch Studien die zeigen, dass die Gefäßsteifigkeit in Bevölkerungen, die eine geringe Arteriosklerose-Prävalenz aufweisen, mit dem Alter zunimmt und dass Veränderungen der Gefäßsteifigkeit auch in Gefäßen vorkommen, die selten arteriosklerotische Plaques entwickeln (A. P. Avolio et al., 1985; Mourad et al., 1997; van Popele et al., 2001).

Da es Hinweise für arteriosklerotische Veränderungen bei Kindern gibt, ist auch wahrscheinlich, dass auch die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit bereits bei Kindern beginnt.

Zwei große Autopsie-Studien konnten direkte Hinweise dafür liefern, dass arteriosklerotische Veränderungen bereits im Kindes- und Jugendalter beginnen. Die Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study führte bei 2876 Patienten zwischen 15 und 34 Jahren Autopsien durch. Unter den Patienten zwischen 15 und 19 Jahren konnten

bei 10% fatty streaks in den Koronararterien und bei 20 % in der Aorta nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um klinisch inapparente Vorstufen arteriosklerotischer Plaques, bei denen mehrere Schichten lipidgeladener Makrophagen und Muskelzellen in der Gefäßwand einlagert sind (Stary et al., 1994). Die Ausbreitung der Läsionen stieg mit zunehmendem Alter, erhöhtem Blutdruck, hohem LDL Cholesterin, niedrigem HDL Cholesterin und Adipositas (McGill, McMahan, Zieske, Sloop, et al., 2000; Strong et al., 1999).

In der Bogalusa Heart Study wurden Autopsien bei insgesamt 204 Patienten im Alter von 2 bis 39 Jahren durchgeführt. Bei 50% der Kinder zwischen zwei und 15 Jahren und bei 85 Prozent der 21 bis 39 Jährigen konnten arteriosklerotische Frühveränderungen (fatty streaks) gefunden werden. Auch die Anzahl von fibrösen Plaques (eine nächst höherer Prozess in der Arteriosklerose Entwicklung) in der Aorta und den Koronararterien stieg mit zunehmenden Alter an. Zudem wurden bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren, wie zum Beispiel ein erhöhter BMI (Body Mass Index) oder erhöhtem Blutdruck, erhöhtem Gesamtcholesterin und LDL Cholesterin vermehrt Läsionen gefunden (Berenson et al., 1998).

### **1.2.2 Risikofaktoren der arteriellen Gefäßsteifigkeit**

Verschiedene Risikofaktoren führen zu erhöhter Gefäßsteifigkeit. Bekannte Risikofaktoren bei Erwachsenen sind z.B. Alter, Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus, erhöhter BMI und eine genetische Prädisposition (Faxon et al., 2004; Giannattasio & Mancia, 2002; Wilson, 1994; Wilson et al., 2008). Bedingt vor allem durch die weltweite Zunahme von Adipositas im Kindesalter und den damit verbunden Auswirkungen auf den Organismus sind diese Risikofaktoren schon bei Kindern anzutreffen. Kinder mit gewissen Risikofaktoren können eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit im Erwachsenenalter entwickeln (Anita T. Cote, Harris, Panagiotopoulos, Sandor, & Devlin, 2013; Urbina et al., 2009). Die Bogalusa Heart Studie zeigte eine positive Korrelation zwischen erhöhtem systolischen Blutdruck, erhöhtem BMI und niedrigem HDL-Cholesterin im Kindesalter mit einer erhöhter brachialen PWV im Erwachsenenalter. Der systolisch Blutdruck wies dabei die stärkste Korrelation auf und stellte sich in der Regressionsanalyse als einziger unabhängiger prognostischer Faktor heraus (Li, Chen, Srinivasan, & Berenson, 2004). Eine weitere Studie, basierend auf den Daten der Cardiovascular Risk in Young Finns Study beschrieb, dass Kinder mit erhöhtem Blutdruck im Erwachsenenalter eine höhere PWV entwickeln (Aatola et al., 2013).

Risikobelastete Kinder können sich zu Erwachsenen mit Gefäßveränderungen entwickeln. Daneben gibt es auch Hinweise dafür, dass Risikogruppen wie z.B. adipöse Kinder, Kinder mit Diabetes oder Kinder mit familiärer Hypercholesterinämie bereits im Kindesalter Veränderungen der Gefäßsteifigkeit aufweisen (siehe Kapitel 4.2.).

Die Tatsache, dass Kinder nicht nur Risikofaktoren aufweisen, sondern auch Veränderungen im Gefäßsystem entwickeln, bekräftigt die Bedeutsamkeit von frühzeitigen Präventionsmaßnahmen.

Im Folgenden wird auf die drei Risikofaktoren eingegangen, deren Einfluss auf die Pulswellengeschwindigkeit in dieser Arbeit untersucht wurde: Übergewicht und Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 1 und Fettstoffwechselstörungen. Definition, Prävalenz und Auswirkung auf die Gefäße werden kurz skizziert.

### **Adipositas:**

Eine Adipositas besteht wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei Männer 20% und bei Frauen 30% übersteigt. Anhand des Body Mass Index ( $BMI = \text{kg/m}^2$ ) kann indirekt die Fettmasse abgeschätzt werden. Neben genetischen, psychischen und sekundären Adipositasphänomenen spielen vor allem Überernährung und körperliche Inaktivität eine bedeutende Rolle in der Ätiologie (Herold & Mitarbeiter, 2012, p. 695). Die Anzahl übergewichtiger und adipöser Individuen nimmt derzeit weltweit zu. In Deutschland sind aktuell 67% der Männer und 53 % der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren übergewichtig ( $BMI > 25 \text{kg/m}^2$ ). Die Adipositasprävalenz beträgt bei beiden Geschlechtern rund 23% ( $BMI > 30 \text{kg/m}^2$ ) (Mensink et al., 2013). Übergewicht und Adipositas sind aber längst nicht mehr ein isoliertes Phänomen in der erwachsenen Bevölkerung. Resultate der KiGGS Studie, die vom Robert Koch Institut von Mai 2003 bis Mai 2006 an über 17000 Kindern in Deutschland durchgeführt wurde, ergaben, dass 15% der Kinder und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren übergewichtig sind ( $BMI > 90.$  Perzentil) und 6,3% an Adipositas leiden ( $BMI > 97.$  Perzentil). Demnach sind in Deutschland rund 1,9 Millionen Kinder und Jugendliche übergewichtig und ca. 800000 adipös (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Zur Definition von Übergewicht und Adipositas bei Kindern siehe auch Kap 4.1.2. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Kindern sind die Folge dieser zunehmenden Adipositasprävalenz. Betrachtet man die Auswirkung auf die Gefäße, werden bei Kindern mit Adipositas Veränderungen der intima media thickness (IMT) und der arteriellen Gefäßsteifigkeit sowie eine endotheliale Dysfunktion beschrieben, genaue Zusammenhänge und Mechanismen bleiben derzeit ungeklärt. Die Mehrzahl der Studien ergab, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Kindern mit Adipositas erhöht ist, wobei auch einige Arbeiten kontroverse Ergebnisse erzielten (siehe Kap 4.2.1). In Abbildung 2 wird die Entwicklung von kardiovaskulären Funktionsstörungen als Folge der Adipositas schematisch dargestellt (Anita T. Cote et al., 2013).

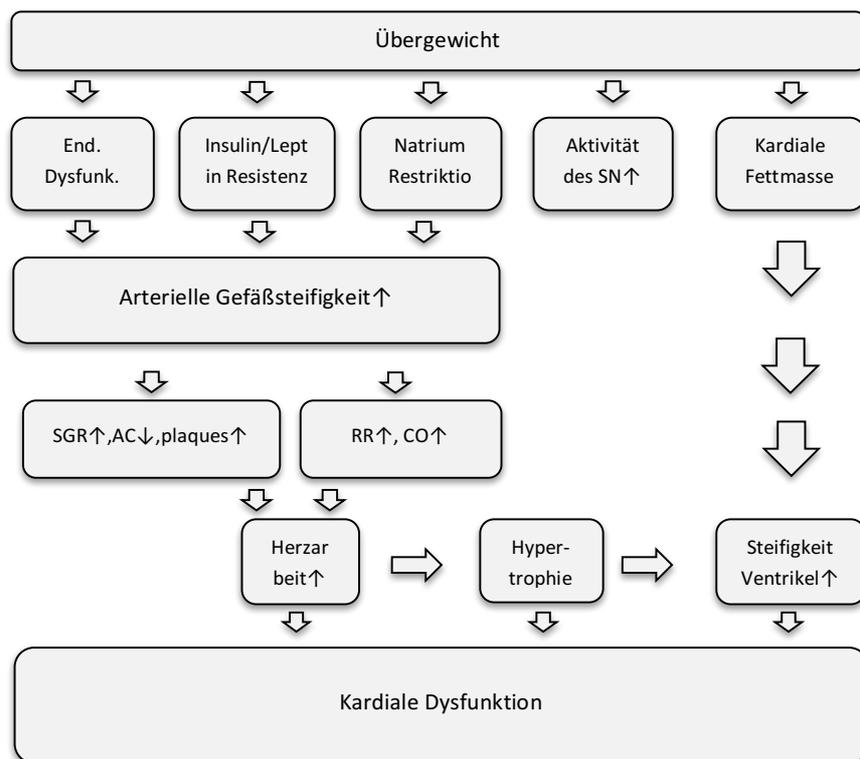


Abbildung 2: Einfluss von Adipositas auf das kardiovaskuläre System -Abkürzungen: End. Dysfunk.= endotheliale Dysfunktion; SN = sympathisches Nervensystem; SGR = systemischer Gefäßwiderstand; AC = arterial compliance; RR = Blutdruck; CO = cardiac output- modifiziert nach Cote et al. (Anita T. Cote et al., 2013)

## Diabetes:

Diabetes mellitus ist eine Gruppe heterogener Erkrankungen mit dem gemeinsamen Merkmal der chronischen Hyperglykämie. Eine Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder ein Kombination aus beidem ist Ursache der Erkrankung. Je nach Ätiologie unterscheidet man Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes und andere seltenere Diabetesformen. Die Diabetiker unsere Studie sind an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt. Dabei kommt es durch eine Zerstörung der Beta Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas durch Autoantikörper zu einem absoluten Insulinmangel (Herold & Mitarbeiter, 2012, p. 700). Typ 1 Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen. In Deutschland leben ca. 21000 -24000 Kinder zwischen null und 19 Jahren mit Diabetes Typ 1. Die höchste Neuerkrankungsrate liegt bei den 11- 13 jährigen. Die Inzidenz hat in den letzten Jahren vor allem bei den jüngeren Altersgruppen zugenommen (Ehehalt et al., 2008; Rosenbauer, Icks, & Giani, 2002). Zu den Folgen des Diabetes zählen makro- und mikroangiopathische Spätschäden mit Auswirkungen auf Herz, Niere, Augen, Gehirn, periphere Gefäße und Nerven.

Diverse Studien konnten nachweisen, dass sowohl Patienten mit Typ 1 Diabetes als auch jene mit Typ 2 Diabetes eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit aufweisen (Lehmann, Gosling, & Sonksen, 1992; Woolam, Schnur, Vallbona, & Hoff, 1962). Besonders betroffen

waren vor Allem Aorta und die Femoralarterien der Diabetiker; eine Korrelation von Erkrankungsdauer und Gefäßsteifigkeit wurde häufig beschrieben (Benetos et al., 2002). Verschiedene Mechanismen der Entwicklung steiferer Gefäße werden dabei diskutiert. Eine zentrale Rolle spielt die Insulinresistenz, die positiv mit der Gefäßsteifigkeit korreliert. Chronische Hyperglykämien und Hyperinsulinämien steigern das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem und die Expression von Angiotensin1 Rezeptoren und führen dadurch zur Gefäßwandhypertrophie und Fibrose. Zusätzlich kommt es zur vermehrten Bildung von AGEs, nichtenzymatischen Proteinglykosilierungen und in Folge zur Bildung von steifen Kollagenverbindungen (Zieman et al., 2005). Hyperglykämien vermindern zudem die Bioavialität von vasodilatorischen Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklinen und erhöhen die Synthese von vasokonstriktorischen Botenstoffen. Dies führt zur endothelialen Dysfunktion und steigert die funktionelle Gefäßsteifigkeit (Creager, Luscher, Cosentino, & Beckman, 2003). Ein Zusammenhang von geringer Entzündungsaktivität und erhöhter Gefäßsteifigkeit bei Typ 1 Diabetikern wird ebenfalls diskutiert (Llaurado et al., 2012). Die genauen Mechanismen, die zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit bei Typ 1 Diabetikern führen, sind noch nicht vollständig verstanden, strukturelle und funktionelle Veränderungen in der Arterienwand tragen dazu bei: Bei den strukturell handelt es sich dabei wie bereits erwähnt hauptsächlich um eine Zunahme der Kollagen- und Abnahme der Elastinfasern in der Gefäßwand. Auf funktionaler Ebene spielen AGE Akkumulation und die endotheliale Dysfunktion eine wichtige Rolle (Llaurado et al., 2012; Zieman et al., 2005).

### **Fettstoffwechselstörung:**

Fettstoffwechselstörungen sind Störungen im Stoffwechsel der Lipoproteine, die sich in folgenden Veränderungen äußern: erhöhtes Gesamtcholesterin, erhöhtes LDL (low density lipoprotein), erniedrigtes HDL (high density lipoprotein) oder erhöhte Triglyceride.

Unsere Probanden mit Fettstoffwechselstörung sind zum Großteil an familiärer Hypercholesterinämie erkrankt, einige weisen auch kombinierte Störungen auf. Man unterscheidet polygenetische und monogenetische Formen der familiären Hypercholesterinämie. Bei der monogenetischen familiären Hypercholesterinämie handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Form der Hyperlipidämie, die durch ein stark erhöhtes Serumcholesterin gekennzeichnet ist. Vor allem bei homozygoten Merkmalsträgern ist das Arteriosklerose Risiko und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht. Die Häufigkeit für Heterozygote liegt bei 1:500, für Homozygote bei 1:1 Mio. Einwohner (Herold & Mitarbeiter, 2012, pp. 686-688). Der Zusammenhang von Dyslipidämien und dem Auftreten von Arteriosklerose bei Kindern und Jugendlichen wurde in mehreren Arbeiten beschrieben (McGill & McMahan, 1998; McGill, McMahan, Zieske, Tracy, et al., 2000). Lipidstoffwechselstörungen beeinflussen zudem die arterielle Gefäßsteifigkeit, die Mechanismen dahinter sind jedoch nur teilweise geklärt. Ein Review über den Zusammenhang von arterieller Gefäßsteifigkeit und Serumlipiden ergab, dass bei

der Mehrzahl der Studien eine positive Relation zwischen Cholesterin und Gefäßsteifigkeit besteht (I. Wilkinson & Cockcroft, 2007). Cholesterin und oxidiertes LDL Cholesterin haben neben ihrer atheromatösen Wirkung auch direkten Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit. Oxidiertes LDL Cholesterin erhöht zum einen den oxidativen Stress in der Gefäßwand und schadet dadurch den Elastinmolekülen, zum anderen wirkt es pro inflammatorisch (Ciba Foundation Symposium, 1995). Ein Zusammenhang zwischen Entzündungsreaktionen und arterieller Gefäßsteifigkeit konnte in mehreren Studien bei gesunden und bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie nachgewiesen werden (Cheng, Ye, Chiou, Lin, & Charng, 2007; Duprez et al., 2005). In einer Studie galt die Cholesterin Belastung als Determinante für den Entzündungsmarker CRP und sowohl das Cholesterin (cholesterol year score) als auch CRP wurden als prognostische Faktoren für eine erhöhte PWV identifiziert. Auch funktionelle Störungen der Gefäßwand bei Hypercholesterinämie spielen eine wichtige Rolle. Endotheliale Dysfunktionen infolge von Störungen im NO Signalweg werden diskutiert. Oxidiertes LDL Cholesterin kann dabei auf mehreren Ebenen die NO Synthese bzw. den Abbau beeinflussen (Chowienczyk, Watts, Cockcroft, & Ritter, 1992; I. B. Wilkinson & Cockcroft, 1998).

### **1.2.3 Folgeerkrankungen**

Die Zunahme der Gefäßsteifigkeit spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. Die aortale Gefäßsteifigkeit ist, wie zuvor schon erwähnt, ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre- und Gesamtmortalität, für koronare Ereignisse und Schlaganfälle. Dies wurde sowohl für Patienten mit speziellen Risikofaktoren wie hohes Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 2 und Nierenerkrankungen, als auch für die Allgemeinbevölkerung beschrieben (Laurent et al., 2006; Vlachopoulos, Aznaouridis, & Stefanadis, 2010). Durch eine verfrühte Pulswellenreflexion bei steiferen Gefäßen, steigt der aortale systolische Blutdruck, während der diastolische Druck sinkt. Dies führt aufgrund der erhöhten Nachlast zur linksventrikulären Hypertrophie und Fibrose und konsekutiv zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch (London, Marchais, Guerin, Metivier, & Pannier, 1993). Des Weiteren besteht durch die verfrühte Pulswellenreflexion eine verminderte Koronarperfusion während der Diastole. Die Kombination aus steigendem Sauerstoffbedarf und verringerter Koronarperfusion begünstigt das Auftreten von Koronarischämien (Ohtsuka, Kakihana, Watanabe, & Sugishita, 1994). Bei steiferen Gefäßen nimmt zudem die Dämpfungsfunktion der Gefäße ab, mit folglich stärkeren Pulsationen im Blutfluss, die sich bis in die Mikrozirkulation fortsetzen. Organe, die dadurch besonders betroffen sind, sind Niere und Gehirn. Es konnten Zusammenhänge zwischen erhöhter Gefäßsteifigkeit und subkortikaler Enzephalopathie, Demenz und Apoplex sowie Albuminurie und Niereninsuffizienz gezeigt werden (Baulmann, Nurnberger, et al., 2010; O'Rourke, 2007; O'Rourke & Safar, 2005). Die Zunahme des systolischen Blutdruck und des Pulsdruckes beschleunigt des Weiteren den Prozess der Arteriosklerose (Gotschy et

al., 2013; van Popele et al., 2001). In Abbildung 3 sind die pathophysiologischen Folgen einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit schematisch dargestellt.

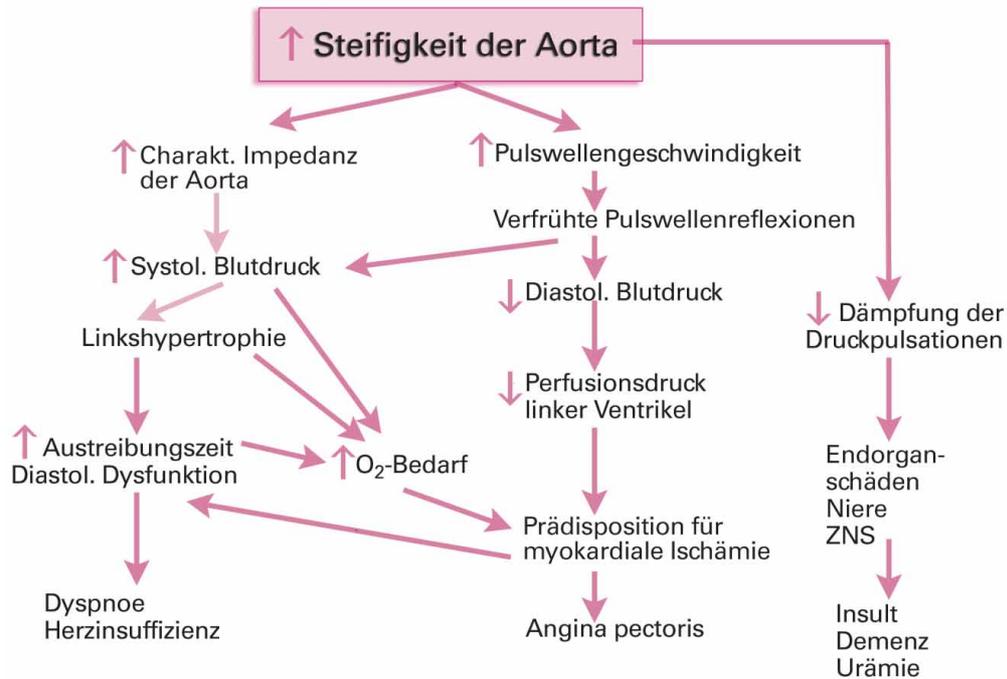


Abbildung 3: Pathophysiologische Folgen der erhöhten aortalen Gefäßsteifigkeit aus Weber et al. (Weber, 2010)

## 1.3 Pulswellenanalyse

### 1.3.1 Definition und Kreislaufmodell

Die Pulswellengeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit, mit der sich die vom linken Ventrikel in der Systole erzeugte Druckwelle entlang des arteriellen Gefäßsystems ausbreitet (Baulmann, Nurnberger, et al., 2010; Laurent et al., 2006). Die Pulswellengeschwindigkeit wurde bereits in den zwanziger Jahren von Bramwell und Hill beschrieben und ihr Zusammenhang mit der Gefäßsteifigkeit dargestellt. Frank 1920 und Bramwell und Hill 1922 schilderten die inverse Beziehung zwischen PWV und Compliance der Gefäße und beschrieben dies in der Moens Korteweg Gleichung (Bramwell & Hill, 1922):

$$PWV = \sqrt{\left(\frac{Eh}{2\rho R}\right)}$$

(E ist der Young's modulus der Arterienwand, h ist ihre Dicke,  $\rho$  entspricht der Dichte des Blutes und R steht für den Gefäßradius am Ende der Diastole).

Ein einfaches Modell zur Beschreibung der hämodynamischen Vorgänge im arteriellen System ist das Windkesselmodell: Die von einer intermittierenden Pumpe (Herz) erzeugten Flusspulsationen werden durch ein invertiertes luftgefülltes Reservoir gedämpft (Dämpfungsfunktion der großen Arterien). Daran angeschlossen ist ein Schlauch, der die Leitung übernimmt (Leitungsfunktion der großen Arterien). Am Ende wird der Schlauch immer schmaler, dies stellt den peripheren Widerstand dar. Dieses Modell trennt Dämpfungs- und Leitungsfunktion der Gefäße. Die Auswirkungen auf den systolischen und den diastolischen Blutdruck bei einer Zunahme des peripheren Widerstandes und der Gefäßsteifigkeit können damit erklärt werden; dennoch weist das Windkesselmodell Limitationen auf: Dämpfungs- und Leitungsfunktion der Gefäße sind in Realität nicht getrennt, sondern in einem Gefäßsegment enthalten. Die ascendierende Aorta stellt den elastischsten Gefäßabschnitt dar und hat die größte Dämpfungsfunktion. In der Peripherie nehmen Elastizität und Radius der Gefäße zunehmend ab. Die Dämpfungsfunktion wird weniger und die Leitungsfunktion nimmt zu. Zudem wird der Tonus und somit die Steifigkeit der peripheren muskulären Gefäße durch die Endothelfunktion, das sympathische Nervensystem und das Renin Angiotensin System moduliert (Baulmann, Nurnberger, et al., 2010; Laurent et al., 2006; Weber, 2010). Die PWV stellt im Gefäßsystem somit keine unendliche sondern eine definierte Geschwindigkeit dar, die in den einzelnen Gefäßabschnitten, bedingt durch deren Heterogenität, unterschiedlich groß ist. Aufgrund der zunehmenden Gefäßsteifigkeit, steigt die PWV (bei jungen, gesunden Menschen) von 4-5 m/s in der ascendierenden Aorta auf Werte bis 8-9 m/s in den Iliakal- und Femoralarterien. Ein propagatives, fortlaufendes Modell des Gefäßsystems kann die Vorgänge im Kreislauf System besser beschreiben. Dies beruht auf der, wie zu Beginn des Kapitels beschriebener,

inverser Beziehung zwischen PWV und Dehnbarkeit der Arterien und der unterschiedlichen Verteilung der elastischen Eigenschaften der Gefäße. Ein weiteres Phänomen in diesem Modell stellt die Pulswellenreflexion dar. Aufgrund des hohen Widerstandes in der Peripherie und der zahlreichen Bifurkationen der kleinen Gefäße kommt es durch eine Impedanzänderung zur Reflexion der initialen Druckwelle und es entsteht eine retrograd verlaufende Welle. Die Druckkurve im arteriellen System ist die Summe von anterograder und retrograder Welle, eine solche aortale Druckkurve ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt.

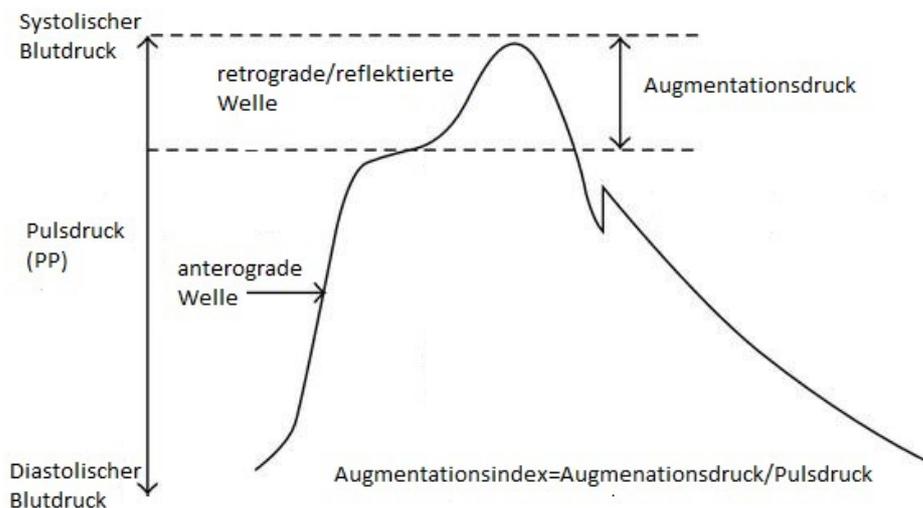


Abbildung 4: Pulswellenanalyse modifiziert nach Stoner et al. (Stoner, Young, & Fryer, 2012)

Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) und systolischer Blutdruck nehmen aufgrund der zunehmenden Gefäßsteifigkeit, dem abnehmenden Gefäßradius und der früher eintreffenden Pulswellenreflexion von zentral nach peripher zu. Dieses Phänomen bezeichnet man als Pulsdruckamplifikation (Baulmann, Nurnberger, et al., 2010). Der zentrale Blutdruck und der Pulsdruck unterscheiden sich demnach vom peripher gemessenem Blutdruck (z.B. an der Arteria brachialis). Der periphere Blutdruck und der Pulsdruck dürfen nicht mit den zentralen Blutdrücken verwechselt werden. Vor allem bei jungen Patienten ist aufgrund der elastischen zentralen Gefäße das Phänomen der Pulsdruckamplifikation sehr ausgeprägt. Misst man nur den peripheren systolischen Blutdruck oder Pulsdruck, riskiert man, die zentralen Parameter gerade bei jungen Patienten zu überschätzen (I. B. Wilkinson, Franklin, Hall, Tyrrell, & Cockcroft, 2001). Es konnte gezeigt werden, dass der zentrale Blutdruck besser mit kardiovaskulären Ereignissen und Endorganschäden korreliert als der periphere Blutdruck (Roman et al., 2007). Der zentrale Blutdruck wird gewöhnlich als Blutdruck in der Aorta ascendens beschrieben. Der linke Ventrikel muss in der Systole gegen diesen Druck pumpen. Der zentrale Blutdruck ist ein

wesentlicher Faktor bei der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit arterieller Hypertonie. In der Diastole gewährleistet der zentrale Druck die Perfusion der Koronararterien und damit des Herzmuskels (Salvi, 2012; Salvi, Bellasi, & Di Iorio, 2013). Der Blutdruck setzt sich aus zwei Faktoren zusammen: dem mittleren arteriellen Druck (MAD) als stetige Komponente und dem Pulsdruck, welcher die pulsatile Komponente darstellt. Der MAD hängt von drei Faktoren ab: Herzfrequenz, Schlagvolumen und peripherem vaskulärem Widerstand. Der Pulsdruck hingegen von der vorwärtslaufenden und reflektierten Pulswelle (Safar, Blacher, & Jankowski, 2011). Die Aortenwurzel wird bei Gesunden von der reflektierten Welle in der Diastole erreicht. Nimmt jedoch die Gefäßsteifigkeit und somit die PWV zu, kommt es zu einer frühzeitigen Reflexion und die Aortenwurzel wird in der Systole erreicht. Folglich resultiert eine Augmentation des systolischen Druckes und des Pulsdruckes, während der diastolische Druck abnimmt (Laurent et al., 2006). Abbildung 5 zeigt die Veränderungen der radialen und aortalen Blutdruckkurve im Alter.

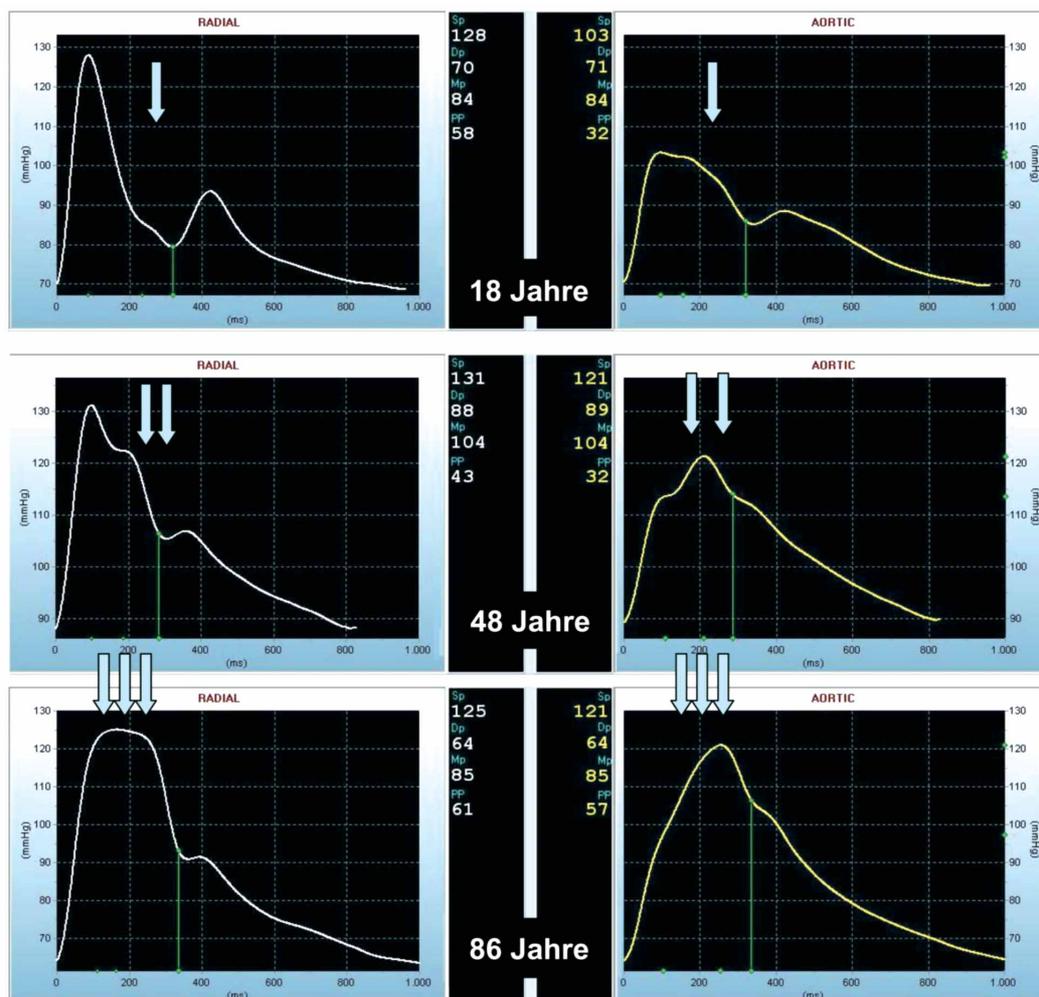


Abbildung 5: Blutdruckkurven der A. radialis (links) und der Aorta ascendens (rechts). Mit zunehmendem Alter wird die Aorta ascendens durch eine frühzeitige Pulswellenreflexion bereits in der Systole erreicht (Pfeile) SP: systolischer Blutdruck; DP: diastolischer Blutdruck; MP: Mitteldruck; PP: Pulsdruck aus Weber et al. (Weber, 2010)

Der Pulsdruck gilt als wichtiger Indikator für die spätere Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (Franklin et al., 2001). In der FRAMINGHAM Studie wurde nachgewiesen, dass der Pulsdruck bei über 50 Jährigen prognostisch wertvoller als systolischer und diastolischer Blutdruck ist (Franklin, Khan, Wong, Larson, & Levy, 1999). Zwei weitere Parameter sind bei der Pulswellenanalyse von Bedeutung: Augmentationsdruck und Augmentationsindex. Der Augmentationsdruck gibt den Druckanstieg des systolischen Blutdrucks wieder, der durch die reflektierte frühzeitig eintreffende Welle entsteht. Der Augmentationsindex ist der Anteil dieses Augmentationsdruckes am Pulsdruck (Baulmann, Nurnberger, et al., 2010). Eine niedrige Augmentation spricht für ein elastisches Gefäßsystem. Bei steiferen Gefäßen erreicht die reflektierte Pulswelle die vorwärts laufende Welle in der frühen Systole und der Gesamtdruck wird erhöht (Nichols & Singh, 2002). Der Augmentationsindex korreliert eng mit dem kardiovaskulären Risiko. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist er ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität (London et al., 2001).

Die Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentationsindex, zentraler systolischer Blutdruck und zentraler Pulsdruck sollten als Determinanten der Gefäßsteifigkeit getrennt betrachtet werden. Grund dafür ist unter anderem, dass die Parameter unterschiedlichen Einflussfaktoren unterliegen: Der zentrale systolische Blutdruck, der zentrale Pulsdruck und der Augmentationsindex sind abhängig von der Geschwindigkeit der Pulswelle, den Orten der Pulswellenreflektion, der Amplitude der reflektierten Welle, der Herzfrequenz und der ventrikulären Ejektion bzw. Kontraktilität (O'Rourke, Nichols, & Safar, 2004). Der Augmentationsindex ist vor allem bei Patienten unter 50 Jahren stärker vom Alter abhängig als die PWV (McEniery, Yasmin, Hall, et al., 2005). Die Pulswellengeschwindigkeit hingegen ist wie anfangs beschrieben als direkter Parameter der Gefäßsteifigkeit zu werten. Des Weiteren können Medikamente oder pathophysiologische Veränderungen Grund für Änderungen der Blutdruckwerte oder des Augmentationsindex sein, ohne die Gefäßsteifigkeit zu beeinflussen. Beispielsweise, wenn Medikamente hauptsächlich Herzfrequenz oder linksventrikuläre Auswurfleistung beeinflussen (Lemogoum et al., 2004; I. B. Wilkinson, MacCallum, et al., 2001). Zentraler Blutdruck und Augmentationsindex, als Bestandteile zentraler Pulswellenanalyse liefern zusätzliche Hinweise über die reflektierte Pulswelle und sollten demnach immer zusammen beurteilt werden (Laurent et al., 2006).

### 1.3.2 Messmethoden

Die Pulswellengeschwindigkeit kann in jedem Gefäßsegment bestimmt werden, jedoch gilt die Messung der aortalen PWV als Goldstandard zur Ermittlung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (Laurent et al., 2006). Die Pulswellengeschwindigkeit kann mit unterschiedlichen Verfahren, wie Doppler Ultraschall, Magnetresonanztomographie, tonometrischen und oszillometrischen Verfahren gemessen werden (Urbina et al., 2009). Die Pulswellenmessung kann dabei auf regionaler oder lokaler Ebene erfolgen. Bei den regionalen Verfahren steht die Untersuchung der Aorta im Vordergrund, da diese die größte Dämpfungsfunktion im Gefäßsystem aufweist und sich, wie bereits erwähnt, die aortale PWV als prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität herausgestellt hat (Laurent et al., 2006). Im Folgenden wird kurz auf die gängigen regionalen Verfahren eingegangen, da zu diesen Verfahren auch die Methode des bei dieser Arbeit verwendeten Geräts zählt. Am häufigsten wird die PWV tonometrisch gemessen, das zugrunde liegende Verfahren wird schon über 150 Jahre angewandt und ist gut validiert. Die Pulswelle wird dabei mit einem Druckabnehmer an der Arteria carotis und der Arteria femoralis registriert und in Relation zu der zurückgelegten Strecke wird die PWV berechnet. Weit verbreitete Geräte, die die PWV tonometrisch messen, sind der SphygmoCor® (AtCor Medical, Australien) und der Complior® (Artech Medical, Frankreich). Neue Methoden zur Messung der aortalen PWV beruhen auf oszillometrischen Messverfahren. Der Vicorder® (SMT Medical, Deutschland/ Skidmore MedicalUK) zeichnet Blutdruckkurven oszillometrisch anhand von Manschetten an Hals und Oberschenkel auf und errechnet die PWV aus der zeitlichen Differenz der den jeweiligen Ort erreichenden Pulswelle. Bei der ebenfalls oszillometrischen Messung mittels Arteriograph® (Arteriomed, Deutschland/medexpert Ungarn) oder dem Mobil-O-Graph NG® (I.E.M., Deutschland) werden brachiale Pulswellen mittels Oberarmmanschette aufgezeichnet und die aortale PWV daraus berechnet. Neben der Messung der PWV ermöglichen diese Geräte eine Pulswellenanalyse anhand der registrierten Blutdruckkurven (Baulmann, Mortensen, & Weber, 2010; Pannier, Avolio, Hoeks, Mancia, & Takazawa, 2002). Die einfache Anwendbarkeit könnte zu einer weiteren Verbreitung dieser Geräte beitragen (I. B. Wilkinson, McEniery, & Cockcroft, 2010). Der Vollständigkeit halber wird auch kurz auf die lokale Messung der Gefäßsteifigkeit eingegangen. Diese erfolgt vorzugsweise an der Arteria Karotis mittels Ultraschallgerät. Die Dehnbarkeit der Gefäße lässt sich anhand der Volumen- und Druckveränderungen direkt darstellen. Neben der lokalen PWV können auch weitere Steifigkeitsindices, wie der Young's elastic modulus und die strukturelle Beschaffenheit der Arterienwand mittels IMT gemessen werden. Dennoch zeigt sich, dass vor allem bei Risikopatienten mit Hypertonie oder Diabetes die Aorta früher versteift als die Karotisarterien, weshalb gerade bei diesen Patienten die Messung der regionalen PWV sinnvoller erscheint (Laurent et al., 2006).

Bei dieser Studie wurde die PWV mittels Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> erfasst. Dabei handelt es sich um ein gewöhnliches 24 Stunden Langzeitblutdruckmessgerät, welches den Blutdruck oszillometrisch am Oberarm mittels Manschette misst (Wassertheurer et al., 2010). Das ursprüngliche Gerät wurde mit der ARCSolver<sup>®</sup> Software, entwickelt vom Austrian Institute of Technology, erweitert. Diese Software ermöglicht eine Analyse der oszillometrisch aufgezeichneten Oberarmpulscurven und generiert anhand einer Transferfunktion eine aortale Pulswelle. Dadurch kann, neben der Messung der PWV, eine Analyse von zentralen Blutdrücken, Pulsdruck und Augmentation durchgeführt werden. Durch die Implementierung des ARCSolver<sup>®</sup> Algorithmus in das bestehende 24 Stunden Blutdruckmessgerät, können auch zentrale Drücke nun über 24 Stunden aufgezeichnet werden (Baulmann, Mortensen, et al., 2010). Erste Studien haben die Vergleichbarkeit der ARCSolver<sup>®</sup> Software mit allgemein gebräuchlichen, nichtinvasiven Messverfahren gezeigt. Die Messung beginnt mit einer oszillometrischen Blutdruckmessung. Nach dieser Messung lässt das Gerät zuerst den Druck wieder ab, um sich dann erneut bis auf das gemessene diastolische Druckniveau aufzublasen. Die Aufzeichnung der Druckkurven erfolgt daraufhin anhand eines Drucksensors (MPX50505, Freescale Inc., Tempe, AZ, USA) auf diastolischem Druckniveau für ca. 10 Sekunden. Nach der Digitalisierung wird das Signal mittels dreistufigem Algorithmus verarbeitet. In einem ersten Schritt werden die einzelnen Druckkurven auf ihre Plausibilität geprüft, indem die Position der Minima und der korrespondierenden Wellenlänge betrachtet wird. In einem zweiten Schritt werden alle einzelnen Druckkurven untereinander verglichen, um Artefakte erkennen zu können. Zuletzt wird mit einer Transferfunktion die aortale Pulswelle generiert (Papaioannou et al., 2013; Wassertheurer et al., 2010; Weber et al., 2011). Erste Validierungsstudien zeigen eine gute Vergleichbarkeit des Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> mit gängigen Messinstrumenten (siehe dazu Kapitel 4.1.3).

### **1.3.3 Pulswellenmessung im Kindesalter**

Obwohl die Messung der Pulswellengeschwindigkeit bei Erwachsenen zunehmend an Bedeutung gewinnt und deren Messung empfohlen wird (Mancia et al., 2007), gibt es, insbesondere für gesunde Kinder, noch wenige Daten. Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie sprach in ihren Leitlinien noch keine Empfehlung zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit bei Kindern aus, was auf mangelnden Referenzdaten basieren könnte (Hager et al., 2013). Limitierender Faktor für die Untersuchungen bei Kindern ist auch, dass es bisher keine Validierungsstudien für gängige Messmethoden im Kindesalter gibt. Um die Validität der nichtinvasiven Messmethoden zu prüfen, müsste man sie mit intraarteriell gemessenen vergleichen. Es ist jedoch nicht vertretbar, gesunde Kinder invasiven Katheteruntersuchungen auszusetzen. Des Weiteren sind die für Kinder verfügbaren Daten gleich wie bei den Erwachsenen mit unterschiedlichen Messmethoden erlangt worden, was eine Vergleichbarkeit erschwert (Urbina et al., 2009).

Einige wenige Studien haben die PWV mit oszillometrischen Messverfahren bei Kindern gemessen und Normwerte für die PWV im Kindesalter publiziert. Sie alle beschreiben einen altersabhängigen Anstieg der PWV. Zudem haben in allen Studien die männlichen Teilnehmer höhere Werte als die weiblichen (Collins, Somes, & Alpert, 2008; Im, Lee, Shim, Lee, & Lee, 2007; Li et al., 2004; Niboshi, Hamaoka, Sakata, & Inoue, 2006).

## 2 Probanden und Methoden

### 2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Die Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden im Rahmen des Projektes „Catch the (pulse)wave“, „Erstellung von Referenzparametern der Gefäßsteifigkeit mittels Pulswellenanalyse im Kindes- und Jugendalter. Eine neue nichtinvasive Diagnostik des kardiovaskulären Risikos im Kindes- und Jugendalter“ erhoben. Diese Studie wurde vom Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie der Technischen Universität München (Projektleitung: Dr. med. Julia Elmenhorst) nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission (Projektnummer: 5126/11) im Zeitraum von Dezember 2011 bis Juli 2013 durchgeführt (Elmenhorst et al., 2015). Es handelte sich um eine einmalige Datenerhebung bei über 2000 Kindern und Jugendlichen. In diese Arbeit wurden 852 Kinder im Alter von 6 bis 18 Jahren eingeschlossen. Die Probanden wurden nach ihrem kardiovaskulären Risikoprofil in verschiedene Kollektive eingeteilt (siehe Kap. 3.1.1).

Die gesunden Probanden wurden aus diversen Schulen in München und Umgebung sowie einer Schule in Göttingen rekrutiert. Die Datenerhebung der Probanden mit Diabetes Mellitus Typ 1 und die der Probanden mit Fettstoffwechselstörung erfolgte in der jeweiligen Spezialambulanz im Dr. von Haunerschen Kinderspital (Ludwig Maximilian Universität München). Die Untersuchung der übergewichtigen und adipösen Probanden fand in der Klinik Hochried, Zentrum für Kinder, Jugendliche und Familien (Murnau) statt. Tabelle 1 demonstriert Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alter &gt; 6 Jahren und ≤18 Jahren</li><li>• Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten</li><li>• Zustimmung des Probanden</li><li>• Vollständiger Datensatz der Gefäßparameter</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alter &gt; 18 Jahren oder &lt;6 Jahren</li><li>• Keine Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten</li><li>• Keine Zustimmung zu Datenerhebung von Seiten des Probanden</li><li>• Unvollständiger Datensatz der Gefäßparameter</li></ul>

### 2.2 Anthropometrische Daten

Von jedem Probanden wurden vor der Pulswellenmessung anthropometrische Daten erhoben. Die Größe der Studienteilnehmer wurde ohne Schuhe im Stehen mit geschlossenen Beinen, geradem Rücken und Blick nach vorne gemessen. Gewogen wurde leicht bekleidet und ohne Schuhe. Hierbei wurden Körpergröße und Gewicht (beides ohne Schuhe; Gewicht

mit Abzug für Kleidung) mit der elektronischen Säulenwaage seca 799 gemessen. Hüftumfang und Bauch- bzw. Taillenumfang wurden mit einem Umfangsmessband seca 201 (beide Geräte: seca GmbH & Co KG, Hamburg, Deutschland) gemessen. Der BMI wurde aus Größe und Gewicht gemäß unten stehender Formel berechnet.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Für die BMI Werte wurden anschließend anhand der LMS Methode nach Cole Standard Deviation Score (SDS LMS) bzw. z-score berechnet. Z -scores sind, anders als die Originalwerte, für Alter und Geschlecht standardisiert und auf den Wertebereich der Standardnormalverteilung transformiert. Diese Werte geben an, um ein wievielfaches einer Standardabweichung ein individueller BMI bei gegebenem Alter und Geschlecht ober- oder unterhalb des BMI-Medianwertes liegt. Zwischen z-scores und Perzentilen besteht ein direkter Zusammenhang (Neuhauser, Schienkiewitz, Schaffrath Rosario, Dortschy, & Kurth, 2011). Damit wird eine Einordnung eines Individualwertes in die Verteilung der Referenzgruppe ermöglicht. Als Referenzperzentilen dienten die von Krommeyer Hauschild et al. erstellten Perzentilen. Diese Perzentilen wurden anhand der Daten von 17 Untersuchungen in verschiedenen Regionen Deutschlands erstellt, wobei die Angaben bezüglich Körpergröße und Gewicht von 17147 Jungen und 17275 Mädchen zwischen null und 18 Jahren mit einbezogen wurden (Krommeyer-Hauschild et al., 2001). Betrug der z-score des BMI eines Probanden über 1,282 (entspricht dem 90. Perzentil) wurde dieser als übergewichtig klassifiziert. Lag der Wert über 1,881 (entspricht dem 97. Perzentil) galt der Proband als adipös. Diese Definition entspricht der gängigen Einteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter, die die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter empfiehlt, entsprechend der Vorgaben der ECOG (European Childhood Obesity Group) (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter, 2012; Poskitt, 1995).

Desweiteren wurde der Bauchumfang ermittelt; dieser wurde mit einem Maßband auf der Haut zwischen Spina iliaca anterior superior und dem unteren Rippenbogen gemessen. Anschließend wurde die „waist to height ratio (WHtR)“ nach folgender Formel berechnet:

$$WHtR = \frac{\text{Bauchumfang [cm]}}{\text{Körpergröße [cm]}}$$

## 2.3 Pulswellenmessung

Zur Durchführung der Pulswellenanalyse wurde ein Mobil-O-Graph NG® der Firma I.E.M. Deutschland eingesetzt. Die nichtinvasive Messung erfolgte in Rückenlage am linken Oberarm. Zunächst wurde der Oberarmumfang mit einem Maßband gemessen. Daraufhin wurde passend für den Armumfang die richtige Manschettengröße ausgewählt. Die Manschette wurde ca. 3 cm oberhalb der Ellenbeuge angebracht. Die Probanden wurden aufgefordert, beide Arme entspannt neben den Körper zu legen und sich während der Messung möglichst nicht zu bewegen oder zu sprechen. Der Mobil-O-Graph NG® wurde über Bluetooth mit einem Laptop und der HMS Client Software® verbunden. Nach korrektem Anlegen der Manschette und nach Eingabe von Probandenpseudonym, Geburtsdatum, Geschlecht sowie Größe und Gewicht in die Software wurde die Messung gestartet. Neben der Messung der Pulswellengeschwindigkeit wurden vom Gerät auch weitere Parameter erfasst. Dazu zählen der periphere systolische und diastolische Blutdruck, der periphere Pulsdruck und die Herzfrequenz. Der mittlere arterielle Druck wurde gemäß folgender Formel berechnet:

$$pMAD[mmHg] = pDBD[mmHg] + \frac{(pSBD[mmHg] - pDBD[mmHg])}{3}$$

Des Weiteren wurden vom Gerät folgende Gefäßparameter berechnet: zentral systolischer Blutdruck, zentral diastolischer Blutdruck, zentraler Pulsdruck, Augmentationsindex und der Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute. und die zentrale Herzfrequenz. Abbildung 6 zeigt die Pulswellenanalyse mittels Mobil-O-Graph NG® bei zwei unsere Probanden.



Abbildung 6: Pulswellenanalyse mittels Mobil-O-Graph NG®  
(Einverständnis der Probanden zur Veröffentlichung des Bildes eingeholt)

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistische Analyse sowie die graphische Darstellung erfolgte mittels Microsoft Excel 2010 und SPSS Version 18.0 (SpSS Inc, Chicago, Illionis, USA). Beim Vergleich der Risikokollektive mit dem Normkollektiv konnte aufgrund der kleinen Probandenzahl der Risikokollektive nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Die Risikokollektive wurden mittels nichtparametrischen Wilcoxon Test für verbundene Stichproben mit dem Normkollektiv verglichen. Für die Beschreibung der erhobenen Werte wurden Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben. Ein p-Wert von  $<0,001$  wurde als statistisch hochsignifikant, ein Wert von  $p<0,05$  als signifikant angesehen. Die graphische Darstellung der Verteilung der Werte innerhalb der Stichproben erfolgte mittels Boxplots. In den Boxen wurden der Medianwert (50. Perzentil) sowie der Bereich zwischen dem 25. und 75. Perzentil veranschaulicht. Die T- Balken entsprechen dem kleinsten und größten Wert, wenn diese keine Ausreißer oder Extremwerte sind. Als Ausreißer wurden Werte (mit einem Kreis) dargestellt, deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. vom 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5fachen und dem 3fachen der Boxhöhe lag. Lag der Abstand über dem 3fachen der Boxhöhe wurden sie mit einem Sternchen als Extremwerte dargestellt. Bei der Korrelationsanalyse wurde abhängig davon, ob die untersuchten Parameter einer Normalverteilung folgten oder nicht, ein Pearson Korrelationskoeffizient oder der nicht- parametrischen Spearman-Koeffizient angewandt, um Zusammenhänge zwischen den Parametern darzustellen. Da keine Vorstellung über die Richtung des Zusammenhangs der untersuchten Variablen bestand, erfolgte die Testung dabei stets auf zweiseitigem Niveau. Ein Signifikanzniveau von  $p<0,05$  galt als signifikant und ein Niveau von  $p<0,001$  als hochsignifikant. Ein Korrelationskoeffizient  $r$  von  $<0,19$  wurde als sehr schwache Korrelation,  $r$  von  $0,2- 0,39$  als schwache Korrelation,  $r$  von  $0,4 - 0,69$  als moderate Korrelation,  $r$  von  $0,7-0,9$  als starke Korrelation und ein Korrelationskoeffizient über  $0,9$  als sehr starke Korrelation gewertet. Auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen wurde aufgrund der vorrangig explorativen Datenanalyse verzichtet. Eine multivariate Regressionsanalyse wurde unter der Annahme einer linearen Regression durchgeführt. Ziel der Regressionsanalyse war die Ermittlung von unabhängigen Variablen aus denen sich die abhängige Variable PWV am besten erklären lässt. Die unabhängigen Variablen Alter und Geschlecht wurden dabei als konstant in das Modell eingeschlossen, um Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder den Einfluss des Alters zu vermeiden. Beide Faktoren wurden in der Literatur als Einflussgrößen beschrieben. Der peripher systolische Blutdruck, Größe und BMI wurden dann schrittweise mit einbezogen. Die schrittweise Methode wurde gewählt, um nur jene Variablen aufzunehmen, die einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Pulswellengeschwindigkeit leisten. Für jedes Modell wurde als Maß für den prädikativen Wert das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  ermittelt. Dieses gibt den Anteil der Streuung der Werte der Zielvariabel an, der durch die unabhängigen Variablen im Modell erklärt werden kann.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Deskriptive Statistik

### 3.1.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Das Studienkollektiv umfasst insgesamt 852 Kinder und Jugendliche im Alter von sechs bis 18 Jahren. Es wurden 433 weibliche und 419 männliche Probanden in die Studie eingeschlossen entsprechend einer Geschlechterverteilung von 50,8% weiblichen und 49,2% männlichen Probanden. Das Kollektiv wurde für die weitere Auswertung in vier Subgruppen unterteilt. Die gesunden Probanden, oder Normkollektiv, bilden den größten Teil des Studienkollektivs (n=633). Das Kollektiv der übergewichtigen und adipösen Kinder zählt etwas weniger Probanden (n=160) und die Gruppen der Kinder mit Diabetes (n=31) bzw. Fettstoffwechselstörung (n=28) weisen eine deutlich geringe Probandenanzahl auf. Abbildung 7 zeigt die Aufteilung der Kollektive.

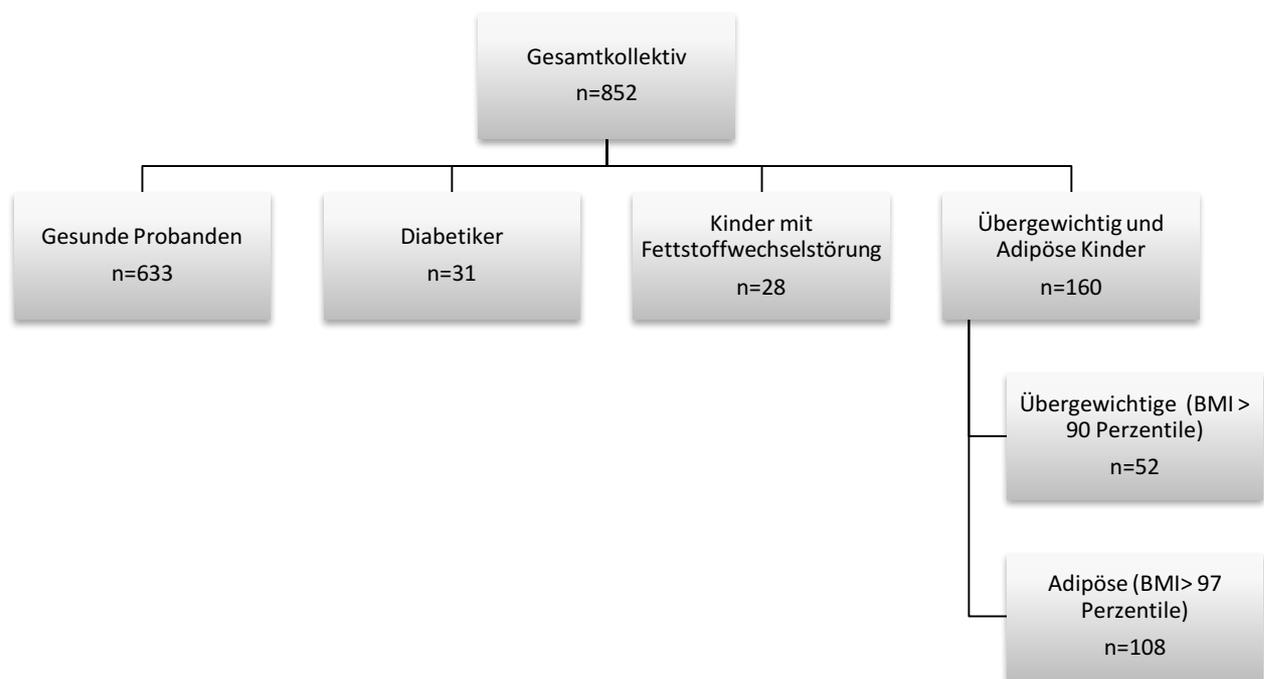


Abbildung 7: Übersicht einzelner Kollektive

In Abbildung 8 ist die Anzahl und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer veranschaulicht. In allen vier Kollektiven konnten annähernd gleich viele Mädchen und Jungen untersucht werden, nur bei den Kindern mit Fettstoffwechselstörung überwiegt das weibliche Geschlecht etwas.

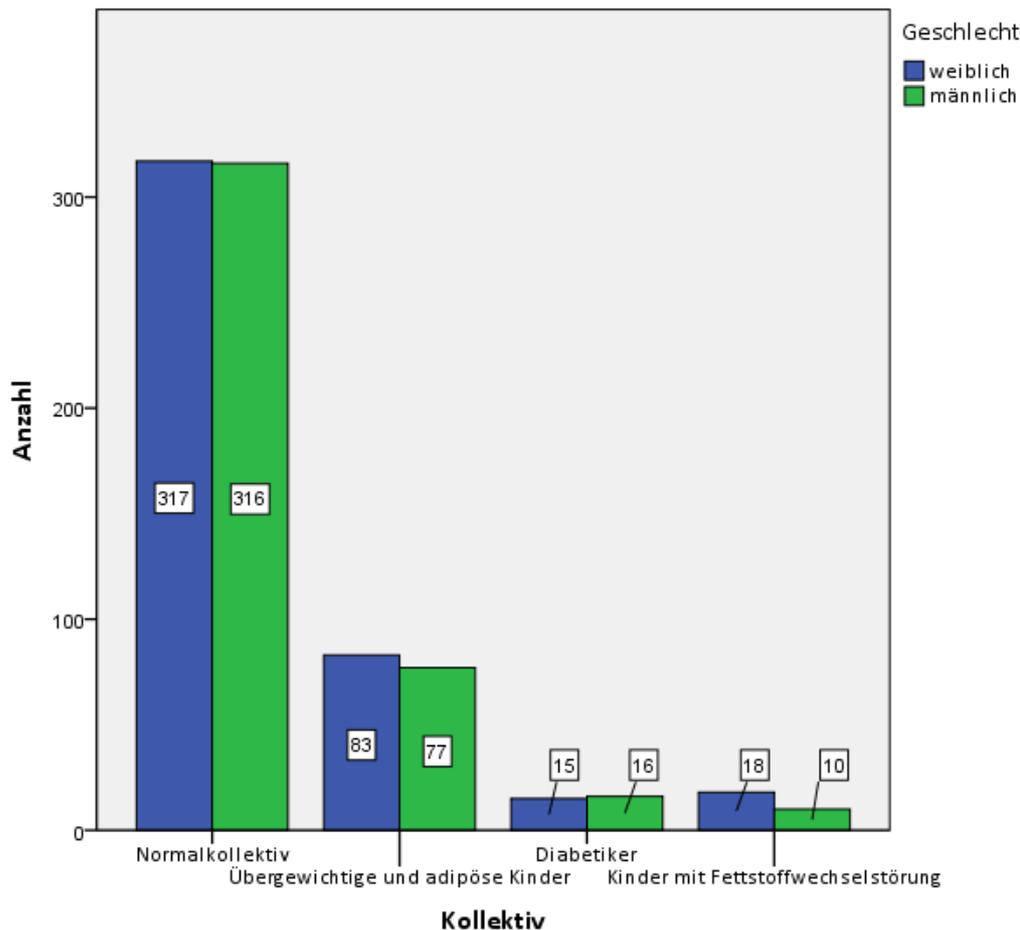


Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der vier Kollektive mit jeweiliger Anzahl der weiblichen und männlichen Probanden

### Anthropometrische Daten der vier Kollektive:

Im Folgenden werden zunächst die Werte für Alter, Größe, Gewicht, BMI, Bauchumfang und das Verhältnis von Bauchumfang zur Körpergröße für die einzelnen Kollektive beschrieben. Aus Tabelle 2 können Mittelwerte und Standardabweichungen der anthropometrischen Daten entnommen werden. Die Werte sollen an dieser Stelle, aufgrund der Unterschiede von Fallzahl und Alters in den Kollektiven, als rein deskriptiv betrachtet werden. Eine genaue Gegenüberstellung mit Testung der Signifikanz erfolgt in den folgenden Kapiteln. Das mittlere Alter der Probanden liegt bei 13 Jahren. Die Kinder im Kollektiv der Übergewichtigen und Adipösen sind im Schnitt etwas älter, die Kinder mit Fettstoffwechsel etwas jünger als die gesunden Kinder. Dies spiegelt sich auch in der Größe der Probanden wieder: Die Kinder mit Fettstoffwechselstörung sind am kleinsten, die Diabetiker sind etwas größer und Normkollektiv und übergewichtige bzw. adipöse Probanden unterschieden sich kaum in der Körpergröße. Große Unterschiede zwischen den Kollektiven finden sich im Gewicht bzw. in den damit zusammenhängenden Parametern. Die gesunden Kinder und die Diabetiker wiegen durchschnittlich ca. 50kg. Die Kinder mit Fettstoffwechselstörung sind um

ca. 2 kg leichter. Die übergewichtigen und adipösen Kinder wiegen im Schnitt fast 80 kg und sind damit deutlich schwerer als die anderen Studienteilnehmer. Auch die Standardabweichungen beim Gewicht unterschieden sich stark. Das Kollektiv der Probanden mit Fettstoffwechselstörung weist die größte Standardabweichung im Gewicht auf. Der BMI dieses Risikokollektives ist im Mittel um  $10\text{kg/m}^2$  größer als jener, der übrigen Probanden. Betrachtet man den BMI der Kinder mit Fettstoffwechselstörung, zeigt sich, dass dieser, anders als das Gewicht, größer ist, als der BMI der gesunden Kinder. Auch die Diabetiker haben einen um  $1\text{kg/m}^2$  größeren BMI als das Normkollektiv. Der Bauchumfang sowie die Waist to height ratio von Normkollektiv, Diabetikern und Kindern mit Fettstoffwechselstörung unterschieden sich kaum. Die übergewichtigen Probanden habe im Mittel ca. 25 cm mehr Bauchumfang, als die anderen Studienteilnehmer.

Tabelle 2: Übersicht der anthropometrischen Daten

	Normkollektiv	Übergewichtige und adipöse Probanden	Probanden mit Diabetes	Probanden mit Fettstoffwechselstörung
	n=633	n=160	n=31	n=28
<b>Alter</b> [Jahre]	13,89 ± 2,240	13,99 ± 2,293	13,29 ± 3,551	12,13 ± 3,180
<b>Größe</b> [cm]	161,54 ± 13,043	162,78 ± 11,802	155,29 ± 17,214	150,45 ± 18,125
<b>Gewicht</b> [kg]	49,98 ± 12,095	79,75 ± 19,568	49,89 ± 18,391	47,73 ± 20,262
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	18,86 ± 2,416	29,78 ± 5,247	19,89 ± 3,943	20,10 ± 5,726
<b>WC</b> [cm]	67,10 ± 7,814	95,20 ± 15,174	70,68 ± 10,675	70,20 ± 15,094
<b>WHtR</b>	0,42 ± 0,038	0,58 ± 0,086	0,45 ± 0,044	0,46 ± 0,069

n = Anzahl, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

### Gefäßparameter der vier Kollektive:

In Tabelle 3 sind Mittelwert und Standardabweichung der Gefäßparameter der vier Studienkollektive dargestellt. Die Werte haben auch hier rein deskriptiven Charakter, die Testung der Signifikanz wird in den Folgekapiteln nach Matching der Probanden beschrieben. Die Pulswellengeschwindigkeit der übergewichtigen und adipösen Probanden ist mit 4,95 m/s am höchsten. Die PWV der Kinder mit Fettstoffwechselstörung ist am kleinsten. Die mittlere PWV im Normkollektiv liegt bei 4,83 m/s. Bei den peripher systolischen Blutdruckwerten unterschieden sich Normkollektiv und übergewichtige Kinder kaum voneinander, die Diabetiker und die Kinder mit Fettstoffwechselstörung haben um 5 bzw. 10 mmHg niedrigere Werte. Im peripher diastolischen Blutdruck sowie mittlerem arteriellen

Blutdruck sind die Abweichungen zwischen der Kollektiven gering, lediglich die Kinder mit Fettstoffwechselstörung weichen mit ihren Werten etwas nach unten ab. Der zentral systolische Blutdruckwert der übergewichtigen Probanden ist, anders als der periphere, um 4 mmHg größer als jener des Normkollektives. Der zSBD der Diabetiker ist um 1mmHg, der der Kinder mit Fettstoffwechselstörung ist um 7mmHg niedriger als bei den gesunden Kindern. Die Pulsdruckamplifikation, also das Verhältnis von peripherem zu zentralem Pulsdruck, ist bei den gesunden Kindern am größten, die übergewichtigen Probanden weisen den niedrigsten Wert auf. Der Augmentationsindex und der Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 sind bei den Kindern mit Fettstoffwechselstörung größer, als bei den gesunden Kindern. Die Diabetiker sowie die übergewichtigen und adipösen Probanden weisen ähnliche Werte wie das Normkollektiv auf. Bei Betrachtung der Werte, muss auf Unterschiede in Alter, Größe und Gewicht geachtet werden, weshalb es sich hier um eine deskriptive Darstellung handelt.

Tabelle 3: Übersicht der Gefäßparameter der Studienkollektive

	Normkollektiv n=633	Übergewichtige und adipöse Probanden n=160	Probanden mit Diabetes n=31	Probanden mit Fettstoffwechselstörung n=28
<b>PWV</b>	4,83 ± 0,363	4,95 ± 0,370	4,70 ± 0,452	4,46 ± 0,381
<b>pSBD</b>	119,45 ± 9,888	120,35 ± 10,860	114,68 ± 10,203	109,46 ± 9,913
<b>pDBD</b>	67,80 ± 7,791	66,59 ± 8,447	66,81 ± 6,964	64,04 ± 7,734
<b>pMAD</b>	85,02 ± 7,387	84,53 ± 7,891	82,76 ± 7,277	79,18 ± 7,910
<b>pPD</b>	51,65 ± 9,119	53,80 ± 10,522	47,87 ± 7,957	45,43 ± 6,730
<b>zSBD</b>	104,21 ± 9,648	108,23 ± 10,285	103,13 ± 12,016	97,75 ± 10,603
<b>zDBD</b>	70,11 ± 7,804	68,65 ± 8,606	68,68 ± 7,059	65,50 ± 7,824
<b>zPD</b>	34,13 ± 8,737	39,62 ± 10,083	34,52 ± 11,084	32,25 ± 7,701
<b>PPAmp</b>	1,56 ± 0,289	1,40 ± 0,272	1,46 ± 0,303	1,45 ± 0,226
<b>Pwaaix</b>	14,70 ± 9,153	13,75 ± 8,447	15,45 ± 9,926	21,14 ± 12,901
<b>Pwaaix75</b>	17,08 ± 10,673	15,58 ± 10,928	16,77 ± 12,891	20,89 ± 11,827

PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute

## **3.2 Vergleich der Gefäßparameter**

Da sich die Gruppen bezüglich der Anzahl der Probanden und teilweise auch des Alters sehr stark unterschieden, wurde versucht, anhand von Matching Vergleichbarkeit zu schaffen. Jeder Proband aus einem Risikokollektiv bekam einen passenden Partner aus dem Normkollektiv zugeteilt. Parameter die beim jeweiligen Pärchen übereinstimmen mussten waren Geschlecht, Alter, Körpergröße und peripherer systolischer Blutdruck. Der Blutdruck und die Körpergröße gelten als wichtige Einflussfaktoren für die Pulswellen, weshalb diese Kriterien als Matchingparameter aufgenommen wurden. Bei kleineren Individuen liegen die Orte der Pulswellenreflektion näher am Herzen, weshalb die reflektierte Welle frühzeitig zurückkommt (Smulyan et al., 1998). Es wurde eine Altersunterschied von 2% und bei den übrigen Parametern von 5% toleriert, damit ausreichend viele Pärchen gebildet werden konnten. Konnte kein passender Partner gefunden werden, wurde der Proband für diesen Teil der Studie ausgeschlossen.

### **3.2.1 Vergleich Normkollektiv mit übergewichtigen und adipösen Probanden**

Insgesamt konnte für 127 von 160 Kindern aus der Gruppe der Übergewichtigen und Adipösen ein passender Partner aus dem Normkollektiv gefunden werden. In Tabelle 4 sind die anthropometrischen Daten der beiden Vergleichskollektive dargestellt. Die Pärchen wurden auf Alter, Größe und peripher systolischen Blutdruck gematcht. Das durchschnittliche Alter beträgt in beiden Gruppen 14 Jahre und die Probanden sind ca. 1,63 m groß. Der Durchschnitt des BMI des Risikokollektives ist mit 29,86 kg/m<sup>2</sup> deutlich größer als jener des Normkollektives mit 18,96 kg/m<sup>2</sup>. Auch die Standardabweichungen von Gewicht, BMI und Bauchumfang sind im Risikokollektiv deutlich größer als im Normkollektiv.

**Tabelle 4: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv mit gematchten übergewichtigen und adipösen Probanden**

	Mittelwert		Standard-abweichung		Median		Minimum		Maximum	
	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK
<b>Alter</b> [Jahre]	14,14	14,15	2,25	2,24	14,00	14,00	9,58	9,50	18,00	18,00
<b>Größe</b> [cm]	163,07	163,44	11,44	11,08	163,00	163,00	135,50	132,00	192,40	187,80
<b>Gewicht</b> [kg]	51,09	80,41	11,52	18,70	50,00	78,50	28,80	47,00	89,80	139,20
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	18,96	29,86	2,25	5,09	18,80	29,10	14,10	21,60	25,50	44,50
<b>WC</b> [cm]	67,21	95,43	7,92	15,44	66,00	94,00	53,00	68,00	100,00	137,00
<b>WHtR</b>	0,42	0,58	0,04	0,09	0,41	0,59	0,35	0,43	0,53	0,87

NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

In Tabelle 5 sind Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum der Blutdruckwerte, Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsindex angegeben. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit \*, statistisch hochsignifikante Ergebnisse mit \*\* gekennzeichnet.

Der Mittelwert für die Pulswellengeschwindigkeit beträgt bei den gesunden Kindern 4,85 m/s. Bei den übergewichtigen und adipösen Probanden liegt der Mittelwert der PWV mit 4,95 m/s darüber. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für die Pulswellengeschwindigkeit zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Der periphere diastolische Blutdruck, der mittlere arterielle Blutdruck und der periphere Pulsdruck unterscheiden sich nicht signifikant in den Gruppen ( $p > 0,05$ ), während hingegen für den peripher systolischen Druck ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden kann. Der Mittelwert des systolische Blutdruckes ist bei den übergewichtigen und adipösen Kinder um 0,6 mmHg höher als bei den gesunden Probanden ( $p = 0,010$ ). Auch der zentral systolische Blutdruck und der zentrale Pulsdruck sind bei den übergewichtigen Probanden signifikant höher ( $p < 0,001$ ). Der Mittelwert des zSBD ist bei den übergewichtigen und adipösen Probanden um 3,23 mmHg, der des zPD um 4,74 mmHg größer. Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied findet sich in der Pulsdruckamplifikation. Das Risikokollektiv zeigt eine geringere Amplifikation verglichen mit den normalgewichtigen Kindern. Für den zentral diastolischen Blutdruck und den Augmentationsindices können keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 5: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv mit gematchten übergewichtigen und adipösen Probanden

	Anzahl		Mittelwert		Standard-abweichung		Minimum		Maximum		p- Wert
	n		NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	
<b>PWV</b>	127		4,85	4,95	0,377	0,345	4,13	4,25	6,09	6,02	<0,001**
<b>Hf</b>	127		77,73	78,43	11,488	11,863	53,00	53,00	118	113	0,483
<b>pSBD</b>	127		119,83	120,40	8,845	9,009	99,00	104,00	150,00	149,00	0,010*
<b>pDBD</b>	127		67,94	66,73	7,160	8,366	47,00	46,00	86,00	85,00	0,186
<b>pMAD</b>	127		85,24	84,62	6,750	7,346	68,33	66,67	101,33	100,33	0,307
<b>pPD</b>	127		51,88	53,67	8,131	9,427	36,00	36,00	85,00	79,00	0,063
<b>zSBD</b>	127		105,01	108,24	9,881	9,342	84,00	86,00	136,00	141,00	<0,001**
<b>zDBD</b>	127		70,17	68,73	7,201	8,491	50,00	47,00	88,00	87,00	0,107
<b>zPD</b>	127		34,83	39,57	9,052	9,875	20,00	19,00	69,00	69,00	<0,001**
<b>PPAmp</b>	127		1,54	1,40	0,28	0,27	0,96	0,94	2,28	2,32	<0,001**
<b>Pwaaix</b>	127		15,19	13,98	10,062	8,537	3,00	5,00	45,00	46,00	0,445
<b>Pwaaix75</b>	127		17,05	15,70	10,877	10,880	-6,00	-7,00	44,00	41,00	0,301

n-Anzahl, NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, \*= statistisch signifikant (p<0,05), \*\*statistisch hochsignifikant (<0,001)

In Abbildung 9 sind mittels Boxplots die Unterschiede einiger Gefäßparameter graphisch dargestellt.

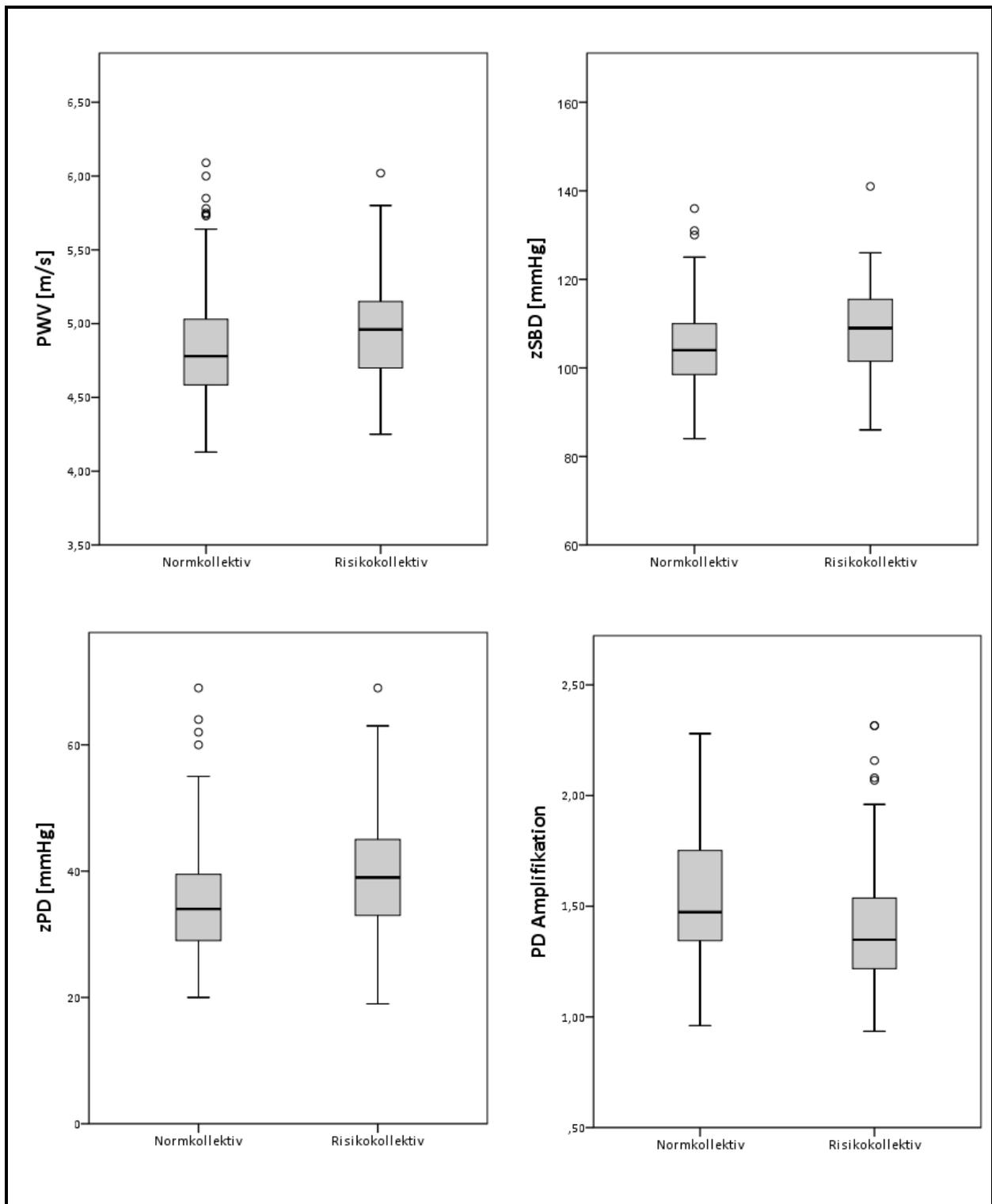


Abbildung 9: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentraler systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit übergewichtigen und adipösen Probanden (Risikokollektiv)

Im Kollektiv der übergewichtigen und adipösen Kinder wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Der passende Partner aus dem Normkollektiv wurde beibehalten. Dazu wurden die oben betrachteten Paare in zwei Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: Definition der Risikokollektive übergewichtige und adipöse Probanden

Risikokollektiv	Definition
• Übergewichtige Probanden	BMI über der 90. Perzentile
• Adipöse Probanden	BMI über der 97. Perzentile

Für den Vergleich zwischen gesunden und übergewichtigen Kindern konnten 41 Paare untersucht werden. In Tabelle 7 sind die anthropometrischen Daten von Normkollektiv und Risikokollektiv gegenüber gestellt. Die Probanden beider Kollektive sind im Schnitt 14 Jahre alt und 1,63 m groß. Die Differenzen in Gewicht, BMI und Bauchumfang sind hier nicht mehr so stark ausgebildet, wie beim Vergleich von Normkollektiv und übergewichtig und adipösen Probanden. Die übergewichtigen Studienteilnehmer sind im Schnitt 17 kg schwere als die normalgewichtigen. Der BMI des Risikokollektives ist im Mittel um im 6 kg/m<sup>2</sup> größer als jener des Normkollektives. Die Abweichungen der Standardabweichung sind bei diesem Vergleich nicht so deutlich ausgeprägt.

Tabelle 7: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten übergewichtigen Probanden

	Mittelwert		Standardabweichung		Median		Minimum		Maximum	
	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK
<b>Alter</b> [Jahre]	14,09	14,11	2,23	2,25	14,00	14,17	10,50	10,50	18,00	18,00
<b>Größe</b> [cm]	162,71	163,06	10,88	10,64	163,00	161,20	141,50	144,50	184,70	185,40
<b>Gewicht</b> [kg]	50,47	67,14	10,89	12,41	49,40	68,40	32,20	48,00	75,00	95,20
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	18,85	25,00	2,21	1,79	18,60	25,40	14,40	21,60	24,30	27,70
<b>WC</b> [cm]	67,71	81,90	7,59	8,81	66,00	80,00	56,00	68,00	84,00	97,00
<b>WHtR</b>	0,42	0,50	0,04	0,04	0,41	0,50	0,35	0,43	0,52	0,62

NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Gefäß- und Blutdruckparameter sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die übergewichtigen Kinder haben eine höhere PWV als die ihnen zugeteilten gesunden Kinder (4,94m/s +-0,39 vs. 4,84 m/s +-

0,42), das Signifikanzniveau wird mit einem p Wert von  $p=0,055$  nicht erreicht. Der Unterschied ist somit geringer als bei dem Vergleich zwischen Gesamtkollektiv der Übergewichtigen und Adipösen und dem Normkollektiv. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich im beim zentral systolischen Blutdruck und dem zentralen Pulsdruck. Die Werte der Übergewichtigen unterscheiden sich signifikant von denen der gesunden Probanden, die Unterschiede der Mittelwerte sind aber tendenziell kleiner: zSBD 2,78mmHG ( $p=0,031$ ); zPD 4,4 mmHG ( $p=0,045$ ). Die übergewichtigen Probanden haben wiederum eine signifikant kleinere Pulsdruckamplifikation. Die übrigen Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede ( $p$  stets  $>0,05$ ).

Tabelle 8: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv mit gematchten übergewichtigen Probanden

	Anzahl		Mittelwert		Standard-abweichung		Minimum		Maximum		p- Wert
	n		NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	
<b>PWV</b>	41		4,84	4,94	0,417	0,39	4,34	4,30	6,09	6,02	0,055
<b>Hf</b>	41		78,76	80,68	12,464	12,836	56,00	58,00	114,00	113,00	0,443
<b>pSBD</b>	41		119,02	119,73	9,961	10,308	99,00	104,00	150,00	149,00	0,104
<b>pDBD</b>	41		67,2	66,02	6,838	7,964	53,00	46,00	81,00	83,00	0,702
<b>pMAD</b>	41		84,47	83,93	6,784	7,072	68,33	67,00	100,00	96,67	0,831
<b>pPD</b>	41		51,83	53,71	9,055	11,163	36,00	37,00	85,00	79,00	0,383
<b>zSBD</b>	41		104,15	106,93	10,776	10,525	88,00	86,00	136,00	141,00	0,031*
<b>zDBD</b>	41		69,59	68,05	6,881	7,829	54,00	48,00	84,00	83,00	0,551
<b>zPD</b>	41		34,61	39,00	10,217	10,513	22,00	22,00	64,00	69,00	0,045*
<b>PPAmp</b>	41		1,56	1,42	0,315	0,252	0,96	1,02	2,28	2,08	0,043*
<b>Pwaaix</b>	41		15,85	13,2	9,954	7,036	4,00	5,00	39,00	29,00	0,337
<b>Pwaaix75</b>	41		18,51	16,71	10,298	9,618	0,00	1,00	37,00	35,00	0,501

n-Anzahl, NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, \*= statistisch signifikant ( $p<0,05$ ), \*\*statistisch hochsignifikant ( $<0,001$ )

Die Boxplots in Abbildung 10 zeigen den Unterschied von PWV, zSBD, zPD und Pulsdruckamplifikation zwischen gesunden und übergewichtigen Probanden.

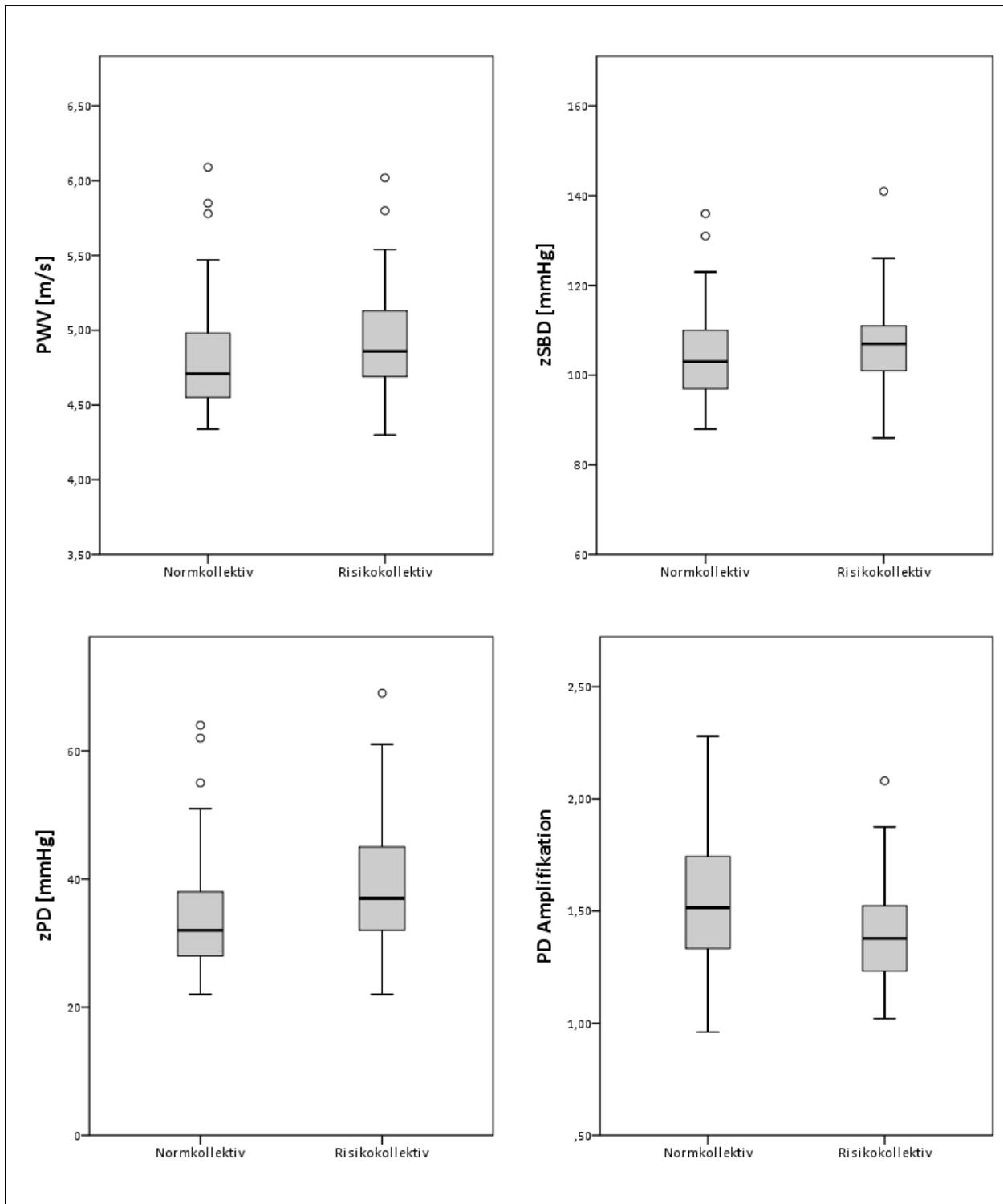


Abbildung 10: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit übergewichtigen Probanden (Risikokollektiv)

Für den Vergleich von adipösen Kindern und gesunden Kindern konnten 86 Paare betrachtet werden. In Tabelle 9 sind die anthropometrischen Daten vom Normkollektiv und den adipösen Probanden dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Probanden beträgt 14 Jahre. Die adipösen Probanden sind im Schnitt um 35 kg schwerer als die normalgewichtigen, der BMI unterscheiden sich im Schnitt um 13 kg/m<sup>2</sup>. Auch die Standardabweichungen von Gewicht und BMI sind bei den adipösen Kindern größer als bei den gesunden Probanden.

**Tabelle 9: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten adipösen Probanden**

	Mittelwert		Standard-abweichung		Median		Minimum		Maximum	
	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK
<b>Alter</b> [Jahre]	14,16	14,17	2,26	2,25	13,83	13,92	9,58	9,50	17,92	17,83
<b>Größe</b> [cm]	163,24	163,53	11,76	11,34	162,80	163,00	135,50	132,00	192,40	187,80
<b>Gewicht</b> [kg]	51,38	86,74	11,86	17,90	50,00	87,40	28,80	47,00	89,80	139,20
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	19,02	32,18	2,28	4,47	18,90	31,30	14,10	23,70	25,50	44,50
<b>WC</b> [cm]	66,97	101,88	8,10	13,65	66,00	101,00	53,00	78,00	100,00	137,00
<b>WHtR</b>	0,41	0,62	0,03	0,08	0,41	0,61	0,36	0,45	0,53	0,87

NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

Tabelle 10 enthält die Angaben zu Blutdruck- und Gefäßwerten. Im Unterschied zu dem Vergleich der übergewichtigen Kinder mit den gesunden Kindern sind hier die Unterschiede in PWV, zentral systolischem Blutdruck und zentralem Pulsdruck stärker ausgeprägt. Der Mittelwert der PWV der Adipösen liegt bei 4,96 m/s +- 0,32, der der Gesunden bei 4,86 m/s +-0,36 (p<0,001). Die Pulsdruckamplifikation ist signifikant geringer bei den adipösen Probanden, der peripher systolische Blutdruck signifikant höher. Für die übrigen Werte konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p stets >0,05).

Tabelle 10: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv mit gematchten adipösen Probanden

	Anzahl	Mittelwert		Standard-abweichung		Minimum		Maximum		p- Wert
	n	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	
<b>PWV</b>	86	4,86	4,96	0,359	0,323	4,13	4,25	6,00	5,78	<0,001**
<b>Hf</b>	86	77,24	77,35	11,036	11,288	53	53	118,00	108,00	0,681
<b>pSBD</b>	86	120,21	120,72	8,296	8,366	101,00	104,00	138,00	138,00	0,044*
<b>pDBD</b>	86	68,30	67,07	7,320	8,576	47,00	47,00	86,00	85,00	0,192
<b>pMAD</b>	86	85,60	84,95	6,742	7,491	69,67	66,67	101,33	100,33	0,263
<b>pPD</b>	86	51,91	53,65	7,709	8,550	38,00	36,00	76,00	78,00	0,108
<b>zSBD</b>	86	105,42	108,86	9,463	8,719	84,00	86,00	130,00	125,00	0,001**
<b>zDBD</b>	86	70,45	69,06	7,372	8,815	50,00	47,00	88,00	87,00	0,128
<b>zPD</b>	86	34,94	39,85	8,502	9,607	20,00	19,00	69,00	63,00	<0,001**
<b>PPAmp</b>	86	1,53	1,40	0,27	0,28	1,07	0,94	2,14	2,32	0,001**
<b>Pwaaix</b>	86	14,87	14,36	10,155	9,182	3,00	5,00	45,00	46,00	0,802
<b>Pwaaix75</b>	86	16,35	15,22	11,133	11,455	-6,00	-7,00	44,00	41,00	0,440

n-Anzahl, NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, \*= statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), \*\*statistisch hochsignifikant ( $< 0,001$ )

Es zeigt sich, dass der Unterschied der Gefäßparameter zwischen adipösen Kindern und normalgewichtigen Kindern größer ist, als zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Kindern. Der Unterschied der Pulswellengeschwindigkeit erreicht nur beim Vergleich mit den adipösen Probanden statistische Signifikanz. Ebenso steigen sowohl die peripheren als auch die zentralen Blut- und Pulsdruckwerte mit zunehmendem Gewicht an und der Unterschied zu den normalgewichtigen Kindern ist deutlicher ausgeprägt. Eine genaue Diskussion dieser Ergebnisse folgt in Kapitel 4.2.1.

In Abbildung 11 zeigen Boxplots den Unterschied von Gefäßparametern zwischen gesunden und adipösen Kindern.

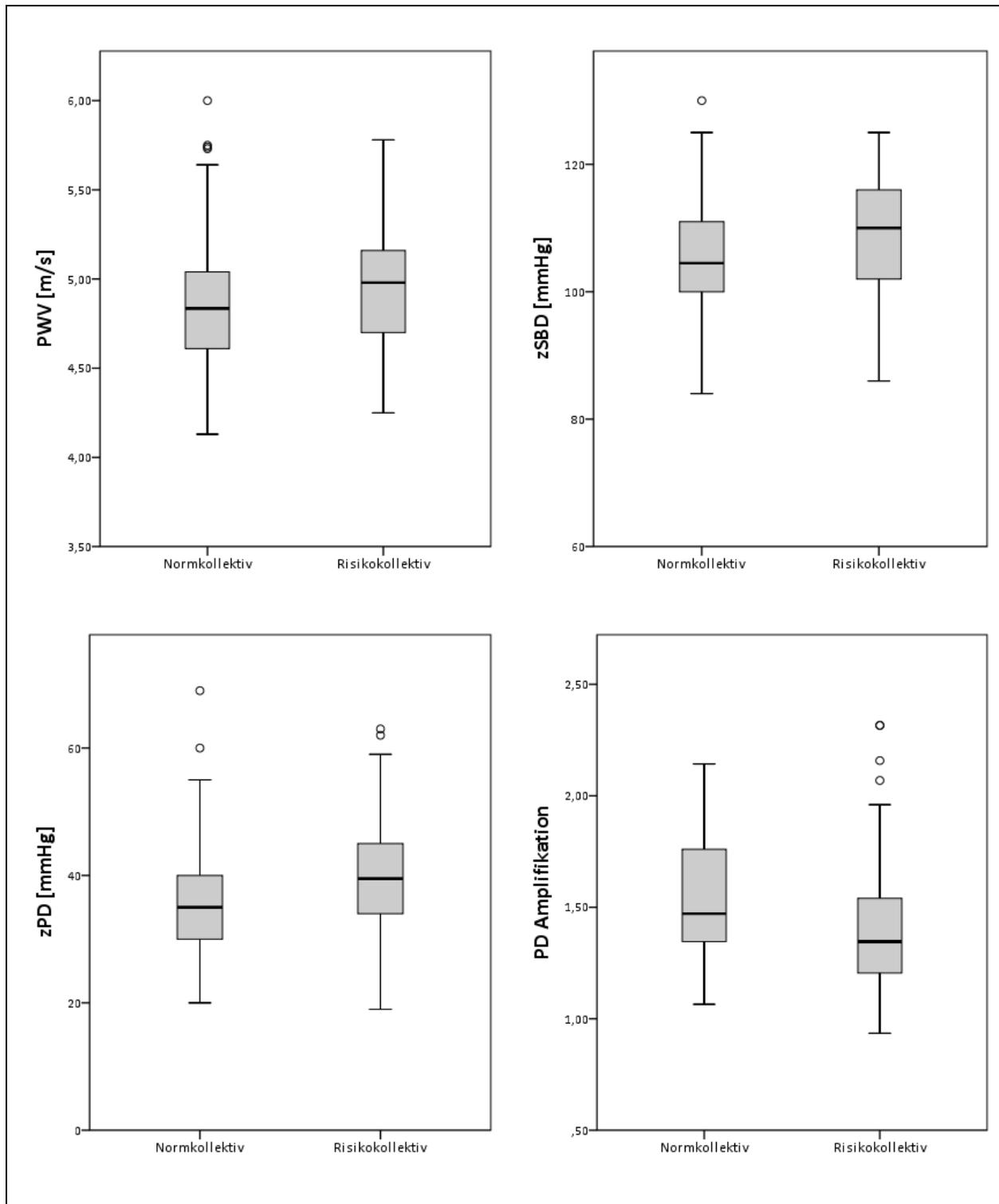


Abbildung 11: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit adipösen Probanden (Risikokollektiv)

### 3.2.2 Vergleich Normkollektiv mit Diabetikern

Für 23 Kinder aus dem Kollektiv der Diabetiker wurde ein Partner aus dem Normkollektiv gefunden. Aus Tabelle 11 können die anthropometrischen Daten der beiden Vergleichskollektive entnommen werden. Das mittlere Alter beträgt bei diesen Probanden 14 Jahre und die Kinder sind im Durchschnitt 1,60 m groß. Die Kinder mit Diabetes sind mit durchschnittlich 55 kg etwas schwerer als die gesunden Vergleichspartner mit 49 kg. Der BMI der Diabetiker ist um ca. 2 kg/m<sup>2</sup> höher, ihr Bauchumfang um durchschnittlich 5cm größer. Die mittlere Erkrankungsdauer beträgt 7,4 Jahre.

Tabelle 11: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Diabetikern

	Mittelwert		Standard-abweichung		Median		Minimum		Maximum	
	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK
<b>Alter</b> [Jahre]	14,26	14,27	3,08	3,07	13,67	13,83	9,50	9,50	18,00	17,92
<b>Größe</b> [cm]	160,58	160,46	14,70	15,35	162,60	167,00	132,00	134,00	183,20	185,00
<b>Gewicht</b> [kg]	48,73	54,96	15,16	17,75	50,40	63,80	29,50	26,30	75,20	83,00
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	18,36	20,70	2,86	3,86	17,60	20,10	14,10	14,60	22,70	29,40
<b>WC</b> [cm]	67,39	72,77	9,97	10,50	65,00	73,00	55,00	56,00	88,00	96,00
<b>WHtR</b>	0,42	0,45	0,04	0,04	0,42	0,45	0,36	0,37	0,49	0,58

NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

Tabelle 12 fasst die Werte für PWV, Blutdruck und Augmentationsindex zusammen. Die Pulswellengeschwindigkeit der Diabetiker ist im Mittelwert etwas höher als die der gesunden Kinder, jedoch kann kein statistisch signifikanter Unterschied demonstriert werden (4,78 m/s vs. 4,72 m/s). Einen signifikanten Unterschied zeigen der zentral systolische Blutdruck, der zentrale Pulsdruck und der Augmentationsindex. Kinder mit Diabetes haben jeweils höhere Werte als das gesunde Vergleichskollektiv. Der Mittelwert des zSBD der Diabetiker ist um 5,78 mmHG (p=0,003) größer als jener der gesunden Kinder. Beim zPD liegt die Differenz bei 5,91 mmHG (p=0,030). Die Pulsdruckamplifikation der Diabetiker ist kleiner als jene der gesunden Kinder (p<0,03). Der Unterschied des Augmentationsindex beträgt 5,56 (p=0,038). Die übrigen Blutdruckwerten weisen keine signifikanten Unterschiede auf (p>0,05).

Tabelle 12: Vergleich der Gefäßparameter Normkollektiv mit gematchten Diabetikern

	Anzahl		Mittelwert		Standard-abweichung		Minimum		Maximum		p- Wert
	n		NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	
<b>PWV</b>	23		4,72	4,78	0,479	0,455	3,99	4,12	5,78	5,91	0,280
<b>Hf</b>	23		77,75	74,00	14,810	11,970	49,00	54,00	114,00	109,00	0,445
<b>pSBD</b>	23		115,30	115,70	9,805	9,772	97,00	99,00	135,00	135,00	0,298
<b>pDBD</b>	23		66,48	66,78	6,646	7,128	58,00	52,00	85,00	78,00	0,749
<b>pMAD</b>	23		82,75	83,09	6,470	7,143	72,00	73,00	95,67	97,00	0,749
<b>pPD</b>	23		48,83	48,91	9,399	8,129	29,00	37,00	70,00	71,00	0,911
<b>zSBD</b>	23		100,13	105,91	12,110	11,477	85,00	86,00	122,00	123,00	0,003*
<b>zDBD</b>	23		68,61	68,57	6,604	7,166	59,00	54,00	87,00	81,00	0,976
<b>zPD</b>	23		31,52	37,43	10,242	11,131	16,00	23,00	52,00	65,00	0,03*
<b>PPAmp</b>	23		1,62	1,37	0,28	0,27	1,16	1,01	2,13	1,90	0,005*
<b>Pwaaix</b>	23		10,57	16,13	5,035	10,927	4,00	5,00	22,00	46,00	0,038*
<b>Pwaaix75</b>	23		12,09	15,04	8,964	13,842	-6,00	-3,00	35,00	45,00	0,308

n-Anzahl, NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, \*= statistisch signifikant (p<0,05), \*\*statistisch hochsignifikant (<0,001)

In Abbildung 12 wird mittels Boxplots der Unterschied von PWV, zSBD, zPD und Pulsdruckamplifikation von Diabetikern und gesunden Probanden dargestellt.

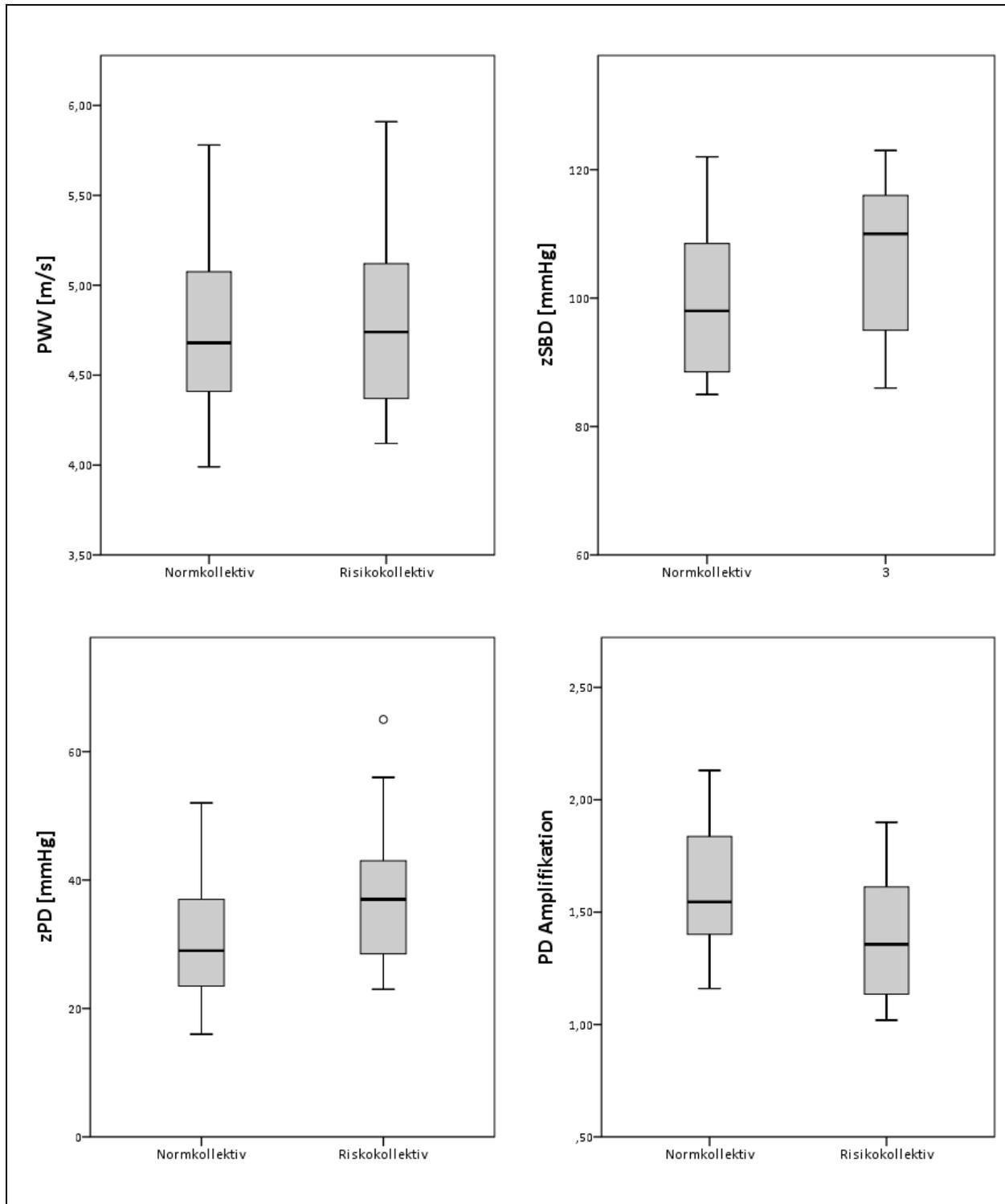


Abbildung 12: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv mit Diabetikern (Risikokollektiv)

In einer Subgruppenanalyse wurden nur jene Pärchen betrachtet bei denen die Erkrankungsdauer der Diabetiker 6 Jahre oder länger war. Diese Dauer wurde gewählt um

eine ausreichende Anzahl an Pärchen für den Vergleich generieren zu können. Wann genau Gefäßveränderungen bei Diabetikern auftreten wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben und ist von diversen Faktoren abhängig (siehe auch Kapitel 4.2.2). Insgesamt konnten 13 Pärchen verglichen werden. Die anthropometrischen Daten sind in Tabelle 13 dargestellt. Das mittlere Alter liegt bei diesen Pärchen bei ca. 15 Jahren, die Größe bei 1,63m. Die Kinder in diesem Kollektiv sind demnach etwas älter als bei Betrachtung aller Diabetiker. Wie schon bei den vorgehenden Vergleichen im Kollektiv der Diabetiker ist auch hier anzumerken, dass die Diabetiker schwerer sind als die gesunden Probanden. Die Abweichungen in Gewicht und BMI betragen 8 kg bzw. 3kg/m<sup>2</sup>.

**Tabelle 13: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Diabetikern mit Erkrankungsdauer über 6 Jahre**

	Mittelwert		Standard-abweichung		Median		Minimum		Maximum	
	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK
<b>Alter</b> [Jahre]	15,16	15,13	2,99	2,96	17,17	17,17	9,50	9,50	18,00	17,92
<b>Größe</b> [cm]	163,15	163,17	14,09	15,51	166,50	168,00	135,50	134,00	183,20	185,00
<b>Gewicht</b> [kg]	51,66	59,59	14,12	17,91	56,80	65,00	31,00	26,30	72,10	83,00
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	18,98	21,80	2,64	4,14	19,70	22,20	14,90	14,60	22,40	29,40
<b>WC</b> [cm]	67,92	74,52	7,79	12,28	71,00	77,00	55,00	56,00	80,00	96,00
<b>WHtR</b>	0,42	0,46	0,03	0,06	0,42	0,44	0,36	0,37	0,45	0,58

NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

Die PWV sowie die peripheren Blutdruckwerte unterscheiden sich kaum zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 14). Einen signifikanten Unterschied findet man zwischen den zentral systolischen Blutdruckwerten und der Pulsdruckamplifikation: Der zSBD der Diabetiker ist um 6 mmHg größer als jener des Vergleichkollektives (p=0,016). Die Pulsdruckamplifikation ist etwas schwächer ausgeprägt (1,35 vs. 1,63 p=0,016). Unterschiede im Augmentationsindex sowie im zentralen Pulsdruck sind, im Unterschied zur Betrachtung aller Diabetiker, bei dieser Subgruppenanalyse nicht mehr signifikant.

Tabelle 14: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv und gematchten Diabetiker mit Erkrankungsdauer über 6Jahre

	Anzahl	Mittelwert		Standard-abweichung		Minimum		Maximum		p- Wert
	n	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	
<b>PWV</b>	13	4,80	4,81	0,477	0,359	4,10	4,22	5,78	5,29	0,649
<b>Hf</b>	13	78,31	72,38	17,689	12,679	49,00	58,00	114,00	109,00	0,239
<b>pSBD</b>	13	116,62	117,31	7,600	7,994	103,00	102,00	129,00	133,00	0,233
<b>pDBD</b>	13	67,77	68,46	7,440	6,319	59,00	56,00	85,00	76,00	0,752
<b>pMAD</b>	13	84,05	84,74	6,267	6,162	76,00	73,33	95,67	93,67	0,807
<b>pPD</b>	13	48,85	48,85	8,716	6,694	32,00	38,00	61,00	59,00	0,875
<b>zSBD</b>	13	101,62	107,46	12,285	9,988	85,00	91,00	122,00	119,00	0,016*
<b>zDBD</b>	13	69,92	70,15	7,053	6,216	62,00	58,00	87,00	77,00	1,000
<b>zPD</b>	13	31,77	37,38	10,963	9,014	17,00	23,00	50,00	56,00	0,093
<b>PPAmp</b>	13	1,63	1,35	0,358	0,207	1,16	1,05	2,13	1,70	0,016*
<b>Pwaaix</b>	13	9,62	12,54	4,753	6,450	4,00	5,00	18,00	23,00	0,169
<b>Pwaaix75</b>	13	11,23	10,69	11,054	11,302	-6,00	-3,00	35,00	40,00	0,833

n-Anzahl, NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, \*= statistisch signifikant (p<0,05), \*\*statistisch hochsignifikant (<0,001)

Abbildung 13 veranschaulicht die Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Diabetikern, die mindestens seit 6 Jahren erkrankt sind.

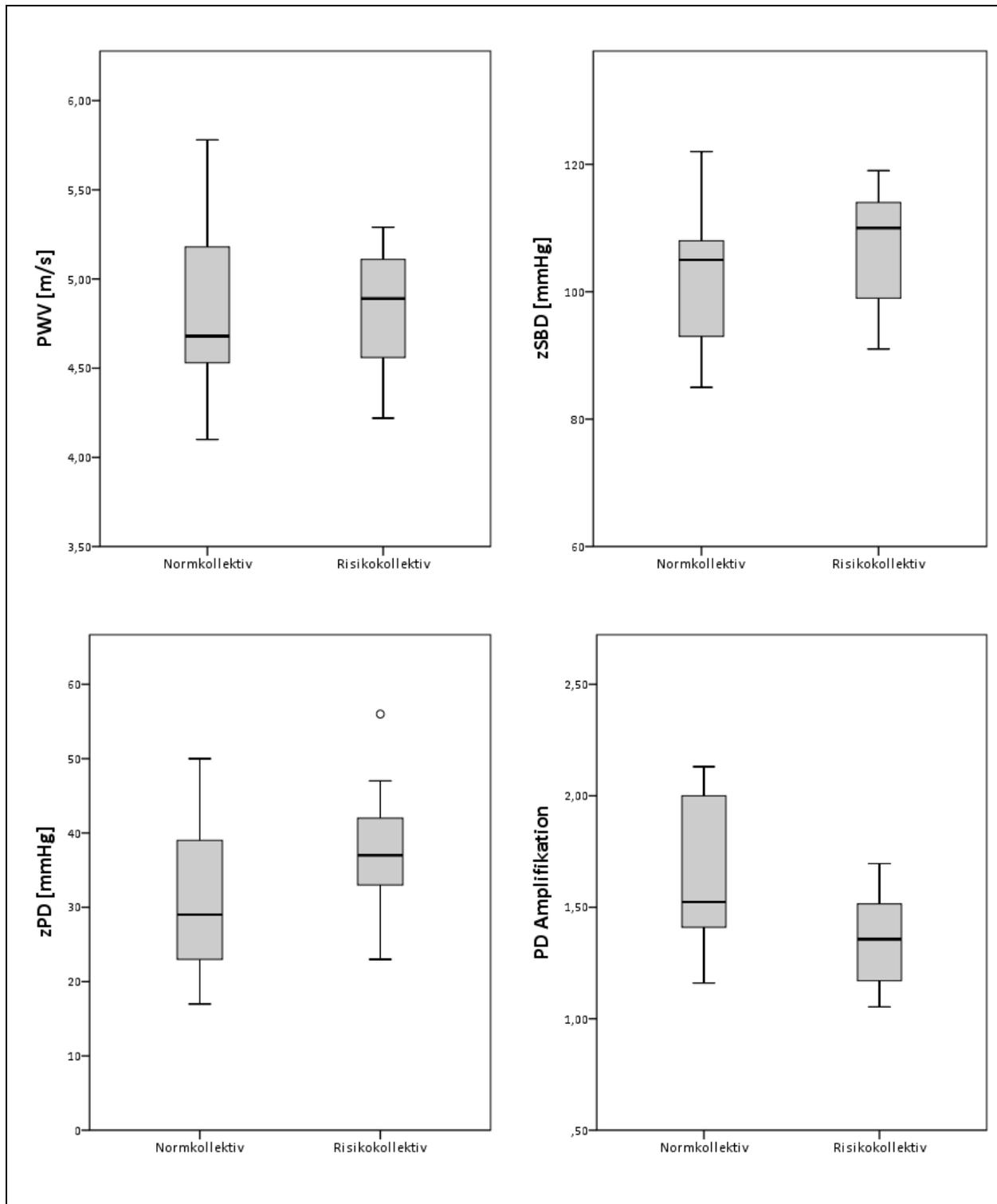


Abbildung 13: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv und Diabetikern mit Erkrankungsdauer über 6 Jahren (Risikokollektiv)

### 3.2.3 Vergleich Normkollektiv mit Kindern mit Fettstoffwechselstörung

Beim Vergleich von gesunden Kindern und Kindern mit Fettstoffwechselstörung wurden in einer ersten Analyse 18 Pärchen untersucht. 16 Kinder des Risikokollektives sind an einer familiären Hypercholesterinämie (FHC) erkrankt, wobei einige zusätzliche Erkrankungen haben. Zwei Kinder leiden zudem an Hypertriglyceridämie, drei an Übergewicht, zwei an Diabetes Mellitus Typ 2 und ein Kind hat zudem eine arterielle Hypertonie. Eines der untersuchten Kinder hat keine FHC, dafür einen Defekt der MCAD (Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase) und ist zudem übergewichtig. Ein Kind hat eine Hypertriglyceridämie und ist ebenfalls übergewichtig. Trotz der teilweise unterschiedlichen Erkrankungen wurden im ersten Schritt alle 18 Kinder mit Fettstoffwechselstörungen in einer Untersuchung mit ihren Partnern aus dem Normkollektiv verglichen.

In Tabelle 15 sind die anthropometrischen Daten der beiden Kollektive zusammengefasst. Das durchschnittliche Alter in den Vergleichsgruppen beträgt ca. 13,5 Jahre und die Kinder sind im Mittel 1,58 m groß. Da unter den Probanden im Risikokollektiv auch übergewichtige Kinder waren, können Unterschiede in Gewicht und BMI beobachtet werden. Die Kinder mit Fettstoffwechselstörung sind im Schnitt um 9 kg schwerer als die Vergleichspartner. Die Differenz im BMI liegt bei 4kg/m<sup>2</sup>. Auch die Standardabweichung von Gewicht und BMI ist im Risikokollektiv deutlich größer als im Normkollektiv.

Tabelle 15: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Kindern mit Fettstoffwechselstörung

	Mittelwert		Standard-abweichung		Median		Minimum		Maximum	
	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK
<b>Alter</b> [Jahre]	13,42	13,41	1,98	2,01	13,13	13,09	9,50	9,33	16,42	16,50
<b>Größe</b> [cm]	157,67	158,41	9,81	9,82	158,05	159,80	132,50	132,50	172,00	176,50
<b>Gewicht</b> [kg]	44,58	53,41	7,52	16,73	44,10	50,30	29,00	26,00	56,40	96,80
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	17,80	21,09	1,57	5,69	17,95	19,85	15,40	14,80	21,70	37,30
<b>WC</b> [cm]	65,67	73,08	8,04	13,31	63,00	72,00	55,00	53,00	84,00	102,00
<b>WHtR</b>	0,42	0,46	0,04	0,08	0,41	0,46	0,37	0,36	0,52	0,62

NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

In Tabelle 16 sind die Daten zu Blutdruck und Gefäßen dargestellt. Der Unterschied der PWV der beiden Kollektive ist nicht signifikant ( $p=0,093$ ), der Mittelwert für Kinder mit Fettstoffwechselstörung liegt bei 4,6 m/s und bei den gesunden Partnern bei 4,55 m/s. Ein signifikanter Unterschied findet sich bei zentral systolischem Blutdruck und zentralem Pulsdruck und bei der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz der gesunden Kinder ist im Schnitt um 7 Schläge pro Minute schneller als jene der Kinder mit Fettstoffwechselstörung. Die Probanden mit Fettstoffwechselstörung haben einen zSBD der im Mittelwert 3,89 mmHG ( $p=0,05$ ) höher ist als jener der gesunden Probanden. Beim zPD liegt die Differenz bei 7,27 mmHG ( $p=0,003$ ). Die Kinder mit Fettstoffwechselstörung haben folglich auch signifikant kleiner Werte bei der Pulsdruckamplifikation ( $p=0,004$ ). Für die anderen Parameter finden sich keine signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 16: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv und gematchten Probanden mit Fettstoffwechselstörung

	Anzahl		Mittelwert		Standard-abweichung		Minimum		Maximum		p- Wert
	n		NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	
<b>PWV</b>	18		4,55	4,61	0,222	0,209	4,05	4,19	4,98	5,07	0,873
<b>Hf</b>	18		77,94	70,83	11,929	10,240	63,00	57,00	101,00	98,00	0,041*
<b>pSBD</b>	18		112,44	112,39	5,238	4,161	101,00	102,00	122,00	119,00	0,730
<b>pDBD</b>	18		67,89	65,67	5,930	4,826	57,00	59,00	78,00	74,00	0,266
<b>pMAD</b>	18		82,74	81,24	4,508	4,068	74,67	76,67	90,33	88,33	0,349
<b>pPD</b>	18		44,56	46,72	7,430	4,625	31,00	38,00	63,00	54,00	0,276
<b>zSBD</b>	18		98,22	102,11	5,537	6,028	89,00	93,00	107,00	114,00	0,050*
<b>zDBD</b>	18		70,11	66,83	5,645	5,032	60,00	60,00	80,00	76,00	0,112
<b>zPD</b>	18		28,17	35,44	6,447	7,156	17,00	24,00	40,00	51,00	0,003*
<b>PPAmp</b>	18		1,62	1,35	0,28	0,22	1,14	0,98	2,18	1,92	0,004*
<b>Pwaaix</b>	18		14,61	23,28	7,717	15,146	6,00	6,00	35,00	51,00	0,102
<b>Pwaaix75</b>	18		17,06	20,89	7,892	12,709	4,00	6,00	30,00	46,00	0,395

n-Anzahl, NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, \*= statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), \*\*statistisch hochsignifikant ( $< 0,001$ )

In Abbildung 14 wird graphisch ein Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv und Probanden mit Fettstoffwechselstörung dargestellt.

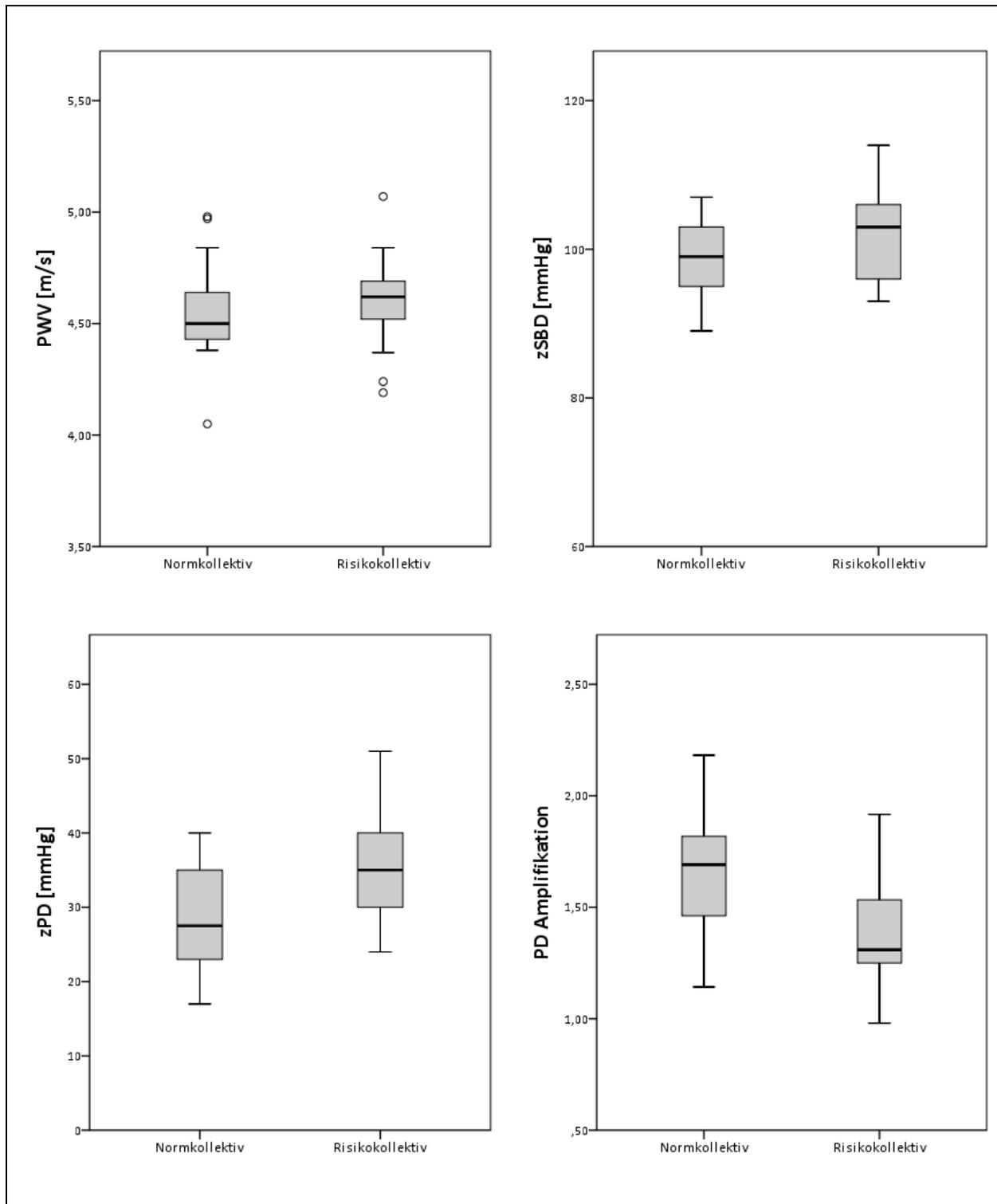


Abbildung 14: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv und Kindern mit Fettstoffwechselstörung (Risikokollektiv)

In einer Subgruppenanalyse wurden nur die Pärchen betrachtet, bei denen der Proband mit Fettstoffwechsel ausschließlich an familiärer Hypercholesterinämie erkrankt ist. Nur 10 Pärchen kamen noch für den Vergleich in Betracht. Die anthropometrischen Daten der beiden Kollektive können aus Tabelle 17 entnommen werden. Die Probanden in diesen Kollektiven sind im Schnitt fast 14 Jahre alt und 1,60 m groß. Der Unterschied in Gewicht und BMI ist bei diesen Vergleichspartnern nicht mehr so stark ausgeprägt, wie bei Betrachtung aller Kinder mit Fettstoffwechselstörung. Die Probanden mit FHC sind im Mittel um 1kg schwerer und die Abweichung im BMI beträgt nicht einmal 1 kg/m<sup>2</sup>. Auch die Bauchumfänge der Vergleichspartner unterscheiden sich nicht.

**Tabelle 17: Vergleich anthropometrischer Daten von Normkollektiv und gematchten Kindern mit FHC**

	Mittelwert		Standard-abweichung		Median		Minimum		Maximum	
	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK
<b>Alter</b> [Jahre]	13,76	13,75	2,10	2,12	13,42	13,50	9,50	9,33	16,42	16,50
<b>Größe</b> [cm]	159,32	159,53	10,80	11,34	161,25	160,15	132,50	132,50	172,00	176,50
<b>Gewicht</b> [kg]	45,81	46,50	7,93	9,61	47,55	46,30	29,00	26,00	56,40	60,30
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	17,88	18,17	1,19	3,08	18,15	17,90	15,90	14,80	19,10	23,40
<b>WC</b> [cm]	66,20	66,30	8,27	6,93	64,00	68,00	55,00	53,00	84,00	73,00
<b>WHtR</b>	0,42	0,42	0,04	0,04	0,41	0,42	0,37	0,36	0,51	0,46

NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, BMI = Body Mass Index, WC = Bauchumfang, WHtR = waist to height ratio

Der Mittelwert der PWV ist bei den Kindern mit FHC um 0,041 m/s größer als bei den gesunden Kindern, die Differenz ist nicht statistisch signifikant. Genau Werte sind Tabelle 18 zu entnehmen. Auch bei dieser Subgruppenanalyse kann jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied für den zentralen Blutdruck und den zentralen Pulsdruck und bei der Herzfrequenz nachgewiesen werden. Das Herz der gesunden Kinder schlug im Durchschnitt um 8 Schläge pro Minute schneller. Der Mittelwert des zSBD bei den Probanden mit FHC beträgt um 4,8 mmHG (p=0,047) mehr als bei den gesunden Partnern. Die Differenz für den zPD liegt bei 7,4 mmHG (p=0,036). Die Kinder mit familiärer Hypercholesterinämie haben signifikant kleiner Werte bei der Pulsdruckamplifikation (1,38 vs. 1,73 mit p=0,017). Alle weiteren Gefäßparameter zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

Tabelle 18: Vergleich der Gefäßparameter von Normkollektiv und gematchten Probanden mit FHC

	Anzahl		Mittelwert		Standard- abweichung		Minimum		Maximum		p- Wert
	n		NK	RK	NK	RK	NK	RK	NK	RK	
<b>PWV</b>	10		4,54	4,58	0,277	0,231	4,05	4,19	4,98	5,07	0,308
<b>Hf</b>	10		80,80	72,80	13,750	6,746	64,00	63,00	101,00	83,00	0,047*
<b>pSBD</b>	10		112,40	112,40	5,641	4,766	101,00	102,00	122,00	119,00	0,888
<b>pDBD</b>	10		67,70	66,10	5,293	5,021	59,00	59,00	74,00	74,00	0,553
<b>pMAD</b>	10		82,60	81,53	3,658	4,065	77,00	76,67	87,67	87,00	0,646
<b>pPD</b>	10		44,70	46,30	8,460	5,945	31,00	38,00	63,00	54,00	0,540
<b>zSBD</b>	10		96,50	101,30	5,083	5,638	89,00	93,00	104,00	110,00	0,047*
<b>zDBD</b>	10		70,00	67,60	5,055	5,060	62,00	60,00	76,00	75,00	0,474
<b>zPD</b>	10		26,50	33,90	7,122	6,226	17,00	27,00	40,00	42,00	0,036*
<b>PPAmp</b>	10		1,73	1,38	0,26	0,12	1,20	1,26	2,18	1,56	0,017*
<b>Pwaaix</b>	10		13,60	20,50	5,758	15,211	7,00	6,00	28,00	51,00	0,314
<b>Pwaaix75</b>	10		17,60	19,60	6,786	14,721	8,00	6,00	25,00	46,00	0,878

n-Anzahl, NK = Normkollektiv, RK = Risikokollektiv, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, \*= statistisch signifikant (p<0,05), \*\*statistisch hochsignifikant (<0,001)

Abbildung 15 zeigt den Vergleich von PWV, zSBD, zPD und Pulsdruckamplifikation von gesunden Probanden und Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie.

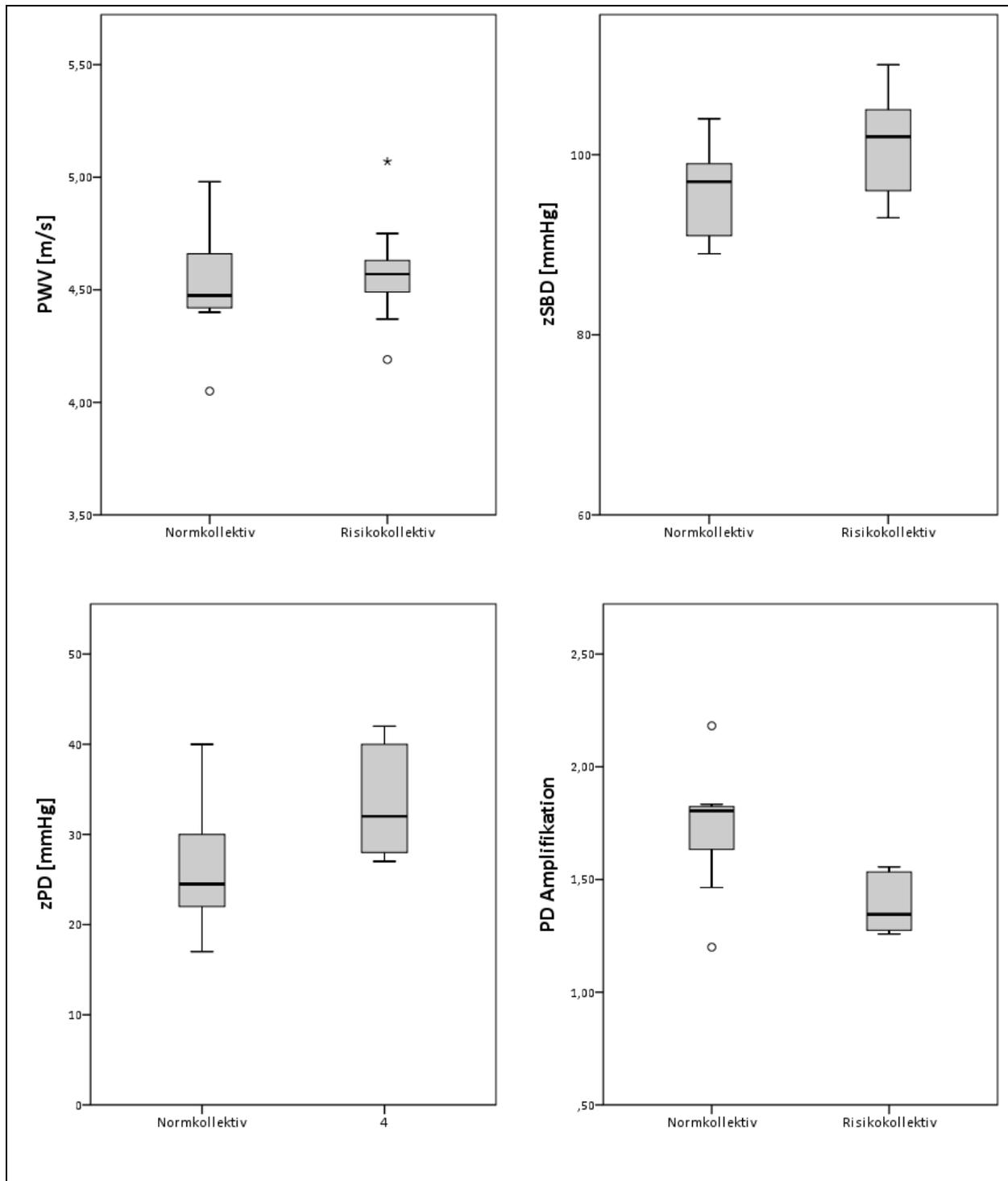


Abbildung 15: Vergleich von PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg] und PD-Pulsdruckamplifikation von Normkollektiv und Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie (Risikokollektiv)

### **3.2.4 Zwischenbilanz: Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren auf die Gefäßparameter**

Beim Vergleich der einzelnen Risikokollektive mit den gesunden Kindern können verschiedene Beobachtungen gemacht werden. Die Pulswellengeschwindigkeit ist bei allen Risikokollektiven höher als beim Normkollektiv. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied jedoch nur beim Vergleich mit den übergewichtigen und adipösen bzw. mit den adipösen Probanden. Mit zunehmendem Gewicht scheint die Gefäßsteifigkeit zu steigen. Alle Risikokollektive haben statistisch signifikant höhere zentral systolische Blutdruck- und zentrale Pulsdruckwerte. Auch hier sind die höchsten Werte bei den adipösen Kindern zu finden. Die diastolischen Blutdruckwerte sind bei den Vergleichsgruppen sehr ähnlich und zeigen keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten. Ein statistisch signifikant erhöhter Augmentationsindex findet sich nur beim Vergleich mit den Diabetikern. Die Pulsdruckamplifikation ist bei allen Risikogruppen kleiner als bei den gesunden Probanden. Eine abnehmende Pulsdruckamplifikation bedeutet, dass der Unterschied zwischen zentralem und peripherem Pulsdruck kleiner wird, was Hinweis für eine zunehmende Gefäßsteifigkeit sein kann. Eine genaue Diskussion der Ergebnisse folgt im Kapitel 4.2.

### **3.3 Korrelationsanalysen**

Im Folgenden werden verschiedene Korrelationen zwischen den untersuchten Parametern durchgeführt. Je nachdem, ob die zu analysierenden Parameter einer Normalverteilung folgten oder nicht, wurde ein Pearson oder ein Spearman Korrelationskoeffizient gewählt. Der Korrelationstest wurde immer zweiseitig durchgeführt (siehe auch Kap 2.4).

#### **3.3.1 Assoziation von Alter, Größe, Gewicht, BMI, Bauchumfang und WHtR mit den Gefäßparametern im Normkollektiv**

Die Korrelationsanalyse wurde nur mit den Daten der gesunden Kinder durchgeführt. Da im Normkollektiv bei einer großen Fallzahl (n=633) eine Normalverteilung sowohl für anthropometrische Parameter als auch für die Gefäßparameter gegeben war wurde hier der Pearson Korrelationskoeffizient gewählt. Bei der Betrachtung von Alter, Größe, Gewicht, BMI und Bauchumfang können für jeden Parameter ähnliche Korrelationen mit den Gefäßparametern beobachtet werden. Alle diese Parameter zeigen einen moderaten Zusammenhang mit der Pulswellengeschwindigkeit und mit dem zentral systolischen Blutdruck. Größe und Gewicht sind zudem moderat mit dem zentralen Pulsdruck korreliert. Die stärkste Korrelation besteht zwischen Gewicht und Pulswellengeschwindigkeit. Die WHtR weist die schwächste Korrelation zur PWV auf. Ein schwacher Zusammenhang besteht zwischen den anthropometrischen Daten und dem peripher systolischem-, mittleren arteriellen Blutdruck, zentralem Pulsdruck und der Pulsdruckamplifikation. Das Gewicht zeigt die stärkste Assoziation zum peripher systolischen Blutdruck und der Pulsdruckamplifikation. Bei zunehmendem Gewicht steigt der peripher systolische Blutdruck, die Pulsdruckamplifikation nimmt hingegen ab. Insgesamt sind die Korrelationen zwischen den anthropometrischen Daten und den zentralen Blutdruckwerten stärker ausgeprägt, als jene zu den peripheren Blutdruckwerten. Ein schwach negativer Zusammenhang besteht auch zwischen den Anthropometrie Daten und dem Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute. All diese Assoziationen sind bei einem zweiseitigen Signifikanztest als hochsignifikant zu werten. Wie aus Tabelle 19 zu entnehmen ist, herrschen für die übrigen Parameter lediglich sehr schwache Korrelationen. In Abbildung 16 ist der positive Zusammenhang von Pulswellengeschwindigkeit und Körpergewicht graphisch dargestellt.

Tabelle 19: Korrelation von anthropometrischen Daten und Gefäßparametern

		pSBD	pDBD	pMAD	Hf	pPD	zSBD	zDBD	zPD	Pwaaix	Pwaaix75	PWV	PPAmp
<b>Geschlecht</b>	(r)	0,100*	-0,035	0,02	-0,047	0,138**	0,039	-0,019	0,057	-0,344**	-0,322**	0,153**	0,088*
	(p)	0,012	0,386	0,61	0,24	0,001	0,323	0,633	0,154	<0,001	<0,001	<0,001	0,026
<b>Alter</b>	(r)	0,241**	0,186**	0,238**	-0,262**	0,102*	0,426**	0,160**	0,329**	-0,072	-0,251**	0,406**	-0,334**
	(p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,01	<0,001	<0,001	<0,001	0,072	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Größe</b>	(r)	0,265**	0,102*	0,190**	-0,246**	0,200**	0,447**	0,091*	0,413**	-0,183**	-0,333**	0,481**	-0,342**
	(p)	<0,001	0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,021	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Gewicht</b>	(r)	0,307**	0,137**	0,233**	-0,260**	0,216**	0,521**	0,120**	0,468**	-0,169**	-0,328**	0,527**	-0,398**
	(p)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>BMI</b>	(r)	0,252**	0,145**	0,214**	-0,191**	0,149**	0,430**	0,126**	0,364**	-0,074	-0,192**	0,389**	-0,335**
	(p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,064	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Bauch- umfang</b>	(r)	0,277**	0,146**	0,227**	-0,202**	0,176**	0,433**	0,131**	0,363**	-0,125**	-0,250**	0,420**	-0,298**
	(p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
<b>WHtR</b>	(r)	0,119**	0,100*	0,123**	-0,039	0,044	0,156**	0,089*	0,094*	-0,004	-0,029	0,110**	-0,077
	(p)	0,003	0,012	0,002	0,323	0,27	<0,001	0,025	0,018	0,92	0,465	0,006	0,054

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Alter[Jahre], Größe[cm], Gewicht[kg], Bauchumfang[cm], WHtR waist to height ratio, pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], Hf-Herzfrequenz [Schläge/Minute], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, r-Korrelationskoeffizient, p-Signifikanzniveau

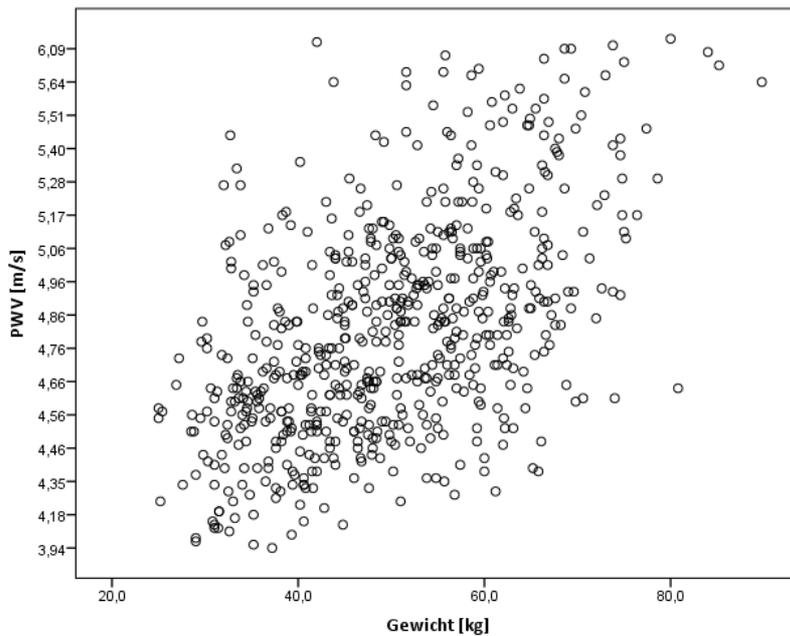


Abbildung 16: Korrelation von Gewicht und Pulswellengeschwindigkeit

### 3.3.2 Assoziation von Blutdruckwerten mit der Pulswellengeschwindigkeit im Normkollektiv

Bei dieser Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Blutdruckparametern im Normkollektiv untersucht. Auch bei dieser Analyse wurde unter Annahme der Normalverteilung eine Pearson Korrelation durchgeführt.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektives zeigt sich ein starker Zusammenhang zwischen PWV und den systolischen Blutdruckwerten. Dies gilt sowohl für die pSBD als auch für den zSBP, wobei die Assoziation zum zSBP etwas stärker ausgeprägt ist. Ein moderater Zusammenhang ist zwischen PWV und pMAD, pPD, und zPD ersichtlich. Der stärkste Zusammenhang besteht hier mit dem zentralen Pulsdruck. Lediglich schwach ausgeprägt sind die Assoziationen zu den diastolischen Parametern. Ebenso besteht eine schwach negative Assoziation zur Pulsdruckamplifikation. Kein bzw. ein sehr gering negativer Zusammenhang besteht mit dem Pwaaix und dem Pwaaix75. Alle Korrelationen sind auf zweiseitigem Signifikanzniveau als statistisch hoch signifikant zu werten, die genauen Werte sind Tabelle 20 zu entnehmen. Abbildung 17 zeigt den positiven Zusammenhang von Pulswellengeschwindigkeit und zentral systolischem Blutdruck.

Tabelle 20: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit mit übrigen Gefäßparametern

		pSBD	pDBD	pMAD	pPD	zSBD	zDBD	zPD	Pwaaix	Pwaaix75	PPAmp
PWV	(r)	0,815**	0,279**	0,559**	0,645**	0,869**	0,294**	0,694**	-0,133**	-0,128**	-0,296**
	(p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,001	<0,001

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, PPAmp-Pulsdruckamplifikation, r-Korrelationskoeffizient, p-Signifikanzniveau

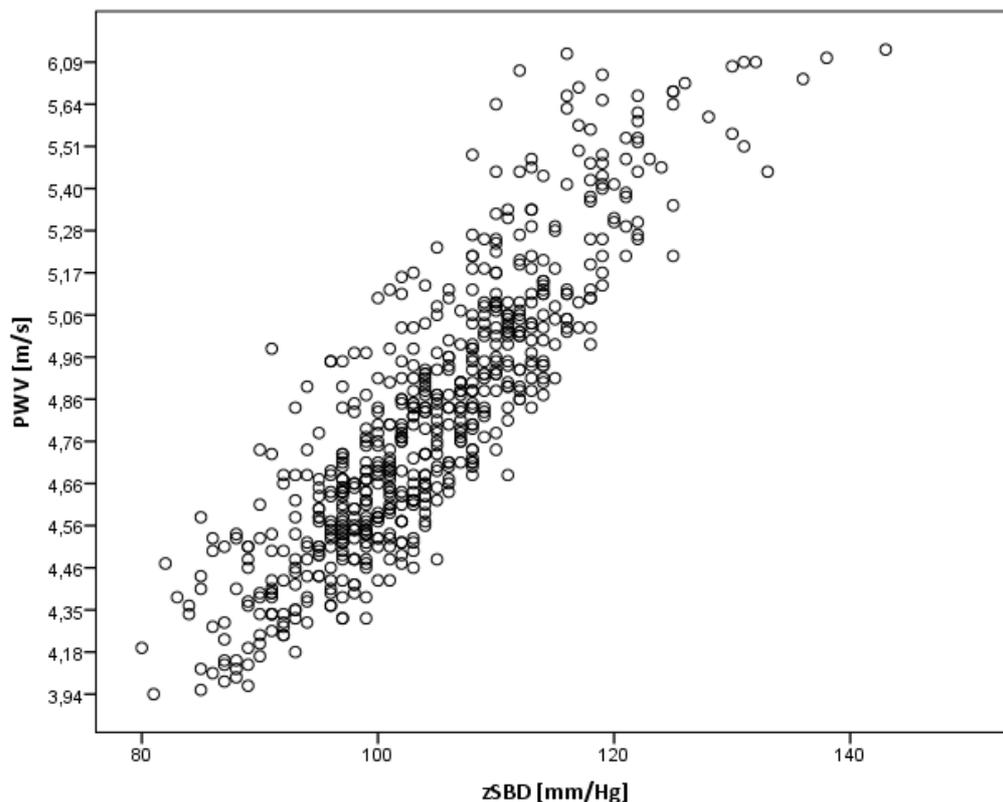


Abbildung 17: Korrelation von zentral systolischem Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit

### 3.3.3 Assoziation von Diabetes Erkrankungsdauer mit den Gefäßparametern

Bei dieser Analyse ist der Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer der Diabetiker mit den Gefäßparametern geprüft worden. Die Daten von allen 31 Diabetikern wurden betrachtet. Da die Voraussetzung für Normalverteilung in diesem Kollektiv nicht für alle Parameter gegeben war, wurde hier der Spearman Korrelationskoeffizient gewählt. Es

besteht ein schwacher Zusammenhang zwischen Dauer des Diabetes und dem zentral systolischen Blutdruckwert. Diese Korrelation ist bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau statistisch signifikant. Je länger die Probanden erkrankt sind, desto höher sind die Werte des zSBD. Ein statistisch signifikanter schwach negativer Zusammenhang besteht auch zwischen Erkrankungsdauer und Pwaaix75. Alle übrigen Korrelationen sind nicht als statistisch signifikant zu werten und können Tabelle 21 entnommen werden.

**Tabelle 21: Korrelation von Diabetes Erkrankungsdauer und Gefäßparametern**

		pSBD	pDBD	pMAD	pPD	zSBD	zDBD	zPD	PPAmp	Pwaaix	Pwaaix75	PWV
<b>Diabetes- dauer (Tage)</b>	(r)	0,352	0,206	0,297	0,292	0,373*	0,196	0,333	-0,261	-0,315	-0,371*	0,344
	(p)	0,052	0,266	0,105	0,111	0,039	0,292	0,067	0,157	0,084	0,040	0,058

\*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

pSBD-peripher systolischer Blutdruck [mmHg], pDBD-peripher diastolischer Blutdruck [mmHg], pMAD- peripher mittlerer arterieller Druck [mmHg], pPD-peripherer Pulsdruck [mmHg], zSBD-zentral systolischer Blutdruck [mmHg], zDBD-zentral diastolischer Blutdruck [mmHg], zPD-zentraler Pulsdruck [mmHg], PPAmp-Pulsdruckamplifikation, Pwaaix-Augmentationsindex, Pwaaix75-Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, PWV-Pulswellengeschwindigkeit [m/s], r-Korrelationskoeffizient, p-Signifikanzniveau

### 3.4 Regressionsanalysen

In einer multivariaten Regressionsanalyse wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI, Größe und peripher systolischem Blutdruck auf die Pulswellengeschwindigkeit untersucht. Alter und Geschlecht wurden in jedes Regressionsmodell aufgenommen, die übrigen Variablen wurden dann schrittweise hinzugefügt. So konnten insgesamt vier Modelle mit ausreichender statistischer Signifikanz generiert werden. Die Berechnung erfolgte anhand des Statistikprogrammes SPSS unter Annahme einer linearen Funktion.

Tabelle 22 und Tabelle 23 fassen die vier Modelle zusammen.

Tabelle 22: Modellzusammenfassung

	Bestimmtheitsmaß $r^2$	Änderungen $r^2$	Signifikanz der Änderung
<b>Modell 1</b>	0,207	0,207	<0,001
<b>Modell 2</b>	0,722	0,515	<0,001
<b>Modell 3</b>	0,743	0,021	<0,001
<b>Modell 4</b>	0,750	0,007	<0,001

Modell1: Geschlecht, Alter

Modell2: Geschlecht, Alter, pSBD

Modell3: Geschlecht, Alter, pSBD, Größe

Modell4: Geschlecht, Alter, pSBD, Größe, BMI

Abhängige Variable: PWV

Tabelle 23: Regressionskoeffizienten

	Regressionskoef. $\beta$	Standardfehler	p-Wert
<b>Modell 1</b>			
Konstante	3,632	0,094	<0,001
Alter	0,070	0,006	<0,001
Geschlecht	0,149	0,026	<0,001
<b>Modell 2</b>			
Konstante	0,898	0,098	<0,001
Alter	0,039	0,004	<0,001
Geschlecht	0,078	0,016	<0,001
pSBD[mmHg]	0,027	0,001	<0,001
<b>Modell 3</b>			
Konstante	0,378	0,119	0,002
Alter	0,012	0,005	0,023
Geschlecht	0,040	0,016	0,011
pSBD[mmHg]	0,027	0,001	<0,001
Größe[cm]	0,006	0,001	<0,001
<b>Modell 4</b>			
Konstante	0,278	0,120	0,020
Alter	0,003	0,005	0,526
Geschlecht	0,046	0,016	0,004
pSBD[mmHg]	0,026	0,001	<0,001
Größe[cm]	0,006	0,001	<0,001
BMI	0,016	0,004	<0,001

**Modell 1:**

Abhängige Variable: PWV

Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht

Folgende Regressionsgleichung lässt sich mit diesem Modell aufstellen.

$$PWV = 3,632 + 0,070 \text{ Alter} + 0,149 \text{ Geschlecht}$$

Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  hat einen Wert von: 0,207

Somit können 20,7% der Streuung der PWV Werte durch das Regressionsmodell erklärt werden.

**Modell 2:**

Abhängige Variable: PWV

Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht und peripher systolischer Blutdruck

Die Regressionsgleichung für dieses Modell lautet:

$PWV = 0,898 + 0,039 \text{Alter} + 0,078 \text{Geschlecht} + 0,027 \text{peripher systolischer Blutdruck}$   
Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  hat einen Wert von: 0,722

Annähernd 72 % der Streuung der PWV Werte können mit diesem Modell erklärt werden. Das Bestimmtheitsmaß nimmt von Modell 1 auf Modell zwei um 0,515 zu. Das heißt, wenn zusätzlich zu Alter und Geschlecht die Variable Blutdruck in das Modell aufgenommen wird, können rund 50% der Streuung der PWV Werte mehr erklärt werden.

### **Modell 3:**

Abhängige Variable: PWV

Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, peripher systolischer Blutdruck und Größe

Bei diesem Modell ergibt sich folgende Regressionsgleichung

$PWV = 0,378 + 0,012 \text{Alter} + 0,040 \text{Geschlecht} + 0,027 \text{pSBD} + 0,006 \text{Größe}$   
Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  hat einen Wert von: 0,743

74 % der Streuung der PWV Werte können mit diesem Modell erklärt werden. Die Änderung des Bestimmtheitsmaßes von Modell 2 auf Modell 3 ist mit 0,021 gering, aber dennoch signifikant. Wird als zusätzlich die Variable Größe mit aufgenommen, können weiter 2% der Streuung der PWV Werte erklärt werden.

### **Modell 4:**

Abhängige Variable: PWV

Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, peripher systolischer Blutdruck, Größe und BMI

Folgende Regressionsgleichung lässt sich für dieses Modell aufstellen:

$PWV = 0,278 + 0,003 \text{Alter} + 0,046 \text{Geschlecht} + 0,026 \text{pSBD} + 0,006 \text{Größe} + 0,016 \text{BMI}$   
Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  hat einen Wert von: 0,750

Mit Modell 4 können 75 % der Streuung der PWV Werte erklärt werden. Das Bestimmtheitsmaß nimmt von Modell 3 auf Modell 4 lediglich um 0,007 zu, dennoch ist der Anstieg statistisch signifikant. Wird als zusätzlich der BMI in das Regressionsmodell mit aufgenommen, können weitere 0,7% der Streuung der PWV Werte erklärt werden.

## **4 Diskussion**

Ziel dieser Studie war es, die Pulswellengeschwindigkeit bei gesunden Kindern und bei Kindern mit Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörung zu messen und zu analysieren, ob das Vorliegen von Risikofaktoren zu subklinischen Gefäßveränderungen geführt hat. Neben der Pulswellengeschwindigkeit wurden auch anthropometrische Parameter sowie weitere Parameter der Pulswellenanalyse ermittelt und analysiert. Im folgenden Abschnitt wird zunächst auf das Studiendesign und die Messmethodik und dann auf die Ergebnisse eingegangen.

### **4.1 Diskussion der Methoden**

#### **4.1.1 Beurteilung der Studienpopulation**

Den größten Teil des Studienkollektivs bildeten Kinder und Jugendliche von Münchner Schulen und einer Schule in Göttingen. Die Kinder mussten, um an der Studie teilzunehmen, keine besonderen Kriterien erfüllen, damit wurde versucht eine möglichst repräsentative Stichprobe zu gewinnen. Dennoch stammte ein Großteil der Daten von einer Münchner Privatschule mit Realschule und Gymnasium, weshalb fraglich bleibt, ob alle sozialen Schichten gleichmäßig im Studienkollektiv vertreten sind. Die Daten der Diabetiker, der Kinder mit Fettstoffwechselstörung und der übergewichtigen bzw. adipösen Kinder stammen aus verschiedenen Kliniken. Bei den Diabetikern und den Kindern mit Fettstoffwechselstörung konnte aufgrund der aufwendigen Probandenrekrutierung nur eine sehr geringe Fallzahl erfasst werden. Die Probanden mit Fettstoffwechselstörung, die in Studie aufgenommen wurden, durften zusätzlich noch nicht medikamentös behandelt sein, was die Fallzahl wiederum verkleinerte.

#### **4.1.2 Beurteilung der anthropometrischen Daten**

Zur Beschreibung des Körperbaues und zur Beurteilung, ob ein Proband übergewichtig bzw. adipös ist wurden verschiedene anthropometrische Daten ermittelt. Neben Alter, Größe, Gewicht und Bauchumfang wurde der BMI und die waist to height ratio berechnet. Dies ist notwendig, da eine alleinige Betrachtung des Gewichts zur Abschätzung einer Adipositas unzureichend ist. Das Gewicht muss immer in Relation zur Körpergröße betrachtet werden. Aufgrund der weit verbreiteten Anwendung und der einfachen Berechnung anhand von Größe und Körpergewicht wurde der BMI zur Abschätzung einer vorhandenen Adipositas gewählt. Verschiedene Untersuchungen (Micozzi, Albanes, Jones, & Chumlea, 1986; Pietrobelli et al., 1998) haben gezeigt, dass der BMI ein akzeptables Maß für die Gesamtkörper-Fett-Masse darstellt. Sowohl die Childhood Group der International Obesity Task Force (IOTF), als auch die European Childhood Obesity Group (ECOG) empfehlen die Anwendung des BMI zur Definition von Übergewicht und Adipositas auch im Kindes- und

Jugendalter (Dietz & Bellizzi, 1999; Poskitt, 1995). Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes und Jugendalter (AGA) empfiehlt in ihren Leitlinien die Anwendung des BMI bei Screeninguntersuchungen und zur Verlaufsbeobachtung.

Der BMI wird im Kindes- und Jugendalter aufgrund physiologischer Änderungen der prozentualen Körperfettmasse deutlich von alters- und geschlechtsspezifischen Faktoren beeinflusst. Bei der Beurteilung des BMI müssen daher Alter und Geschlecht berücksichtigt werden. Individuelle BMI Werte können anhand populationspezifischer Referenzwerte in Form von alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen eingeschätzt werden. Die AGA empfiehlt zur Definition von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter die alters und geschlechtsspezifische 90. bzw. 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Die Verwendung des 90. bzw. 97. Perzentil entstand entsprechend der Vorgabe der European Childhood Obesity Group (Poskitt, 1995). Die Definition der AGA, die nach den Vorgaben der ECOG entstand, wurde in dieser Studie angewandt, um die Studienteilnehmer als normal-, übergewichtig oder adipös zu klassifizieren (siehe Kapitel 2.2.2). Neben den Perzentilen von Kromeyer Hauschild (2001) wurden im Rahmen der KIGGS Studie (2003-2006) BMI Perzentilen veröffentlicht.

Diese basieren auf einer bundesweiten repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen mit standardisierter Messung von Körpergröße und -gewicht. Die KIGGS Studie liefert somit einen aktuellen, validierten Datensatz, der prinzipiell besser als nationale Referenzpopulation und für ein nationales Monitoring von Übergewicht und Adipositas geeignet wäre. Die BMI Verteilung der KIGGS Perzentilen entsprechen allerdings Werten, die erfasst wurden, als in Deutschland bereits eine Übergewichtsepidemie beobachtet wurde. Die KIGGS Werte sind damit höher als jene von Kromeyer-Hauschild. Ein Kind, das verglichen mit den Werten von Kromeyer-Hauschild übergewichtig wäre, könnte bei den KIGGS Perzentilen noch als normalgewichtig gelten. Um die in den vergangenen Jahren zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nicht zu vernachlässigen, wird von den Autoren der KiGGS-Studie (RKI) zur Diagnostik weiterhin die Anwendung der Kromeyer-Hauschild Kurven empfohlen (Neuhauser et al., 2011; Rosario, Kurth, Stolzenberg, Ellert, & Neuhauser, 2010).

Um den Zusammenhang der Gefäßsteifigkeitsindices mit einer zentralen Fettverteilung beurteilen zu können, wurde der Bauchumfang und die waist to height ratio gemessen bzw. berechnet. In einer aktuellen Metaanalyse bei Erwachsenen, wurde vor allem die waist to height ratio als Screeningtool für kardiovaskuläres Risiko empfohlen und auch bei Kindern erlangt dieser Parameter zunehmend an Bedeutung (Ashwell, Gunn, & Gibson, 2012). Da die waist to height ratio nicht altersabhängig ist, wurde für Kinder, wie bei den Erwachsenen ein cut-off Wert von 0,5 festgelegt (McCarthy & Ashwell, 2006). Eine aktuelle Untersuchung mit den Daten der KIGGS Studie ergab, dass dieser cut off Wert auch für Kinder in Deutschland als geeignetes Screeningtool eingesetzt werden kann (Kromeyer-Hauschild, Neuhauser, Schaffrath Rosario, & Schienkiewitz, 2013). Eine große Anzahl von Studien hat die Verwendung dieses cut-off Wertes bei Kindern unterstützt, dennoch sind weitere Studien

auf diesem Gebiet nötig, um die Bedeutung dieser Werte besser beurteilen zu können (Browning, Hsieh, & Ashwell, 2010).

Die Berechnung des BMI stellte sich in der Praxis als schnell und sicher durchführbare Methode dar, um eine Einschätzung des Körperbaus der Probanden zu erlangen. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass anhand des BMI keine genaue Aussage über die Körperzusammensetzung bzw. den Körperfettanteil gemacht werden kann. Ein hoher BMI kann z.B. auch bei Personen mit erhöhter Muskelmasse beobachtet werden. Auf eine genaue Messung des Körperfettanteils wurde aber verzichtet, da dies nicht Bestandteil des primären Zieles der Studie war.

Zur Abschätzung einer abdominellen Fettverteilung wurde der Bauchumfang und die waist to height ratio gemessen. Auch diese Messungen waren im Allgemeinen schnell und gut umsetzbar. Dennoch muss erwähnt werden, dass eine auf den Millimeter genau Messung nicht immer möglich war, da eine optimale Körperhaltung der Probanden nicht immer eingehalten wurde.

Des Weiteren haben wir keine Evaluierung des pubertären Status durchgeführt. Auf eine Feststellung z.B. des Tanner-Scores wurde aus Praktikabilitätsgründen im Setting Schule verzichtet. Veränderungen, die der Organismus in der Pubertät durchläuft, können Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit haben (Rossi, Frances, Kingwell, & Ahimastos, 2011). Welchen Einfluss der Entwicklungsgrad unserer Probanden auf die Parameter der Gefäßsteifigkeit hat kann nicht beurteilt werden.

### **4.1.3 Beurteilung der Pulswellenmessung**

Die Bestimmung der carotidfemorale bzw. aortalen Pulswellengeschwindigkeit wird als Goldstandard der nicht invasiven Gefäßsteifigkeitsmessung beschrieben und deren Messung von verschiedenen Fachgesellschaften empfohlen (Laurent et al., 2006; Mancia et al., 2007). Derzeit stehen unterschiedliche nicht invasive Verfahren zur PWV Messung zur Verfügung, was die Vergleichbarkeit der gemessenen Werte erschwert (siehe Kap.1.3.2). Wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, wurde in der vorliegenden Studie die Pulswelle oszillometrisch mittels Oberarmmanschette aufgezeichnet und anhand der im Mobil-O-Graph® integrierten ARCSolver® Software analysiert. Validierungsstudien, die eine 24 Stunden Blutdruckmessung nach den Kriterien der British Hypertension Society und der European Society of Hypertension prüften, garantierten eine ausreichende Messgenauigkeit des Geräts (Franssen & Imholz, 2010; Wei, Tolle, Zidek, & van der Giet, 2010). Eine Validierungsstudie des ARCSolvers® zeigt gute Vergleichbarkeit zum weit verbreiteten und gut validierten SphygmoCor®. Der ARCSolver® erzielte vergleichbare Werte für Augmentationsindex und zentralen Blutdruck, wie der SphygmoCor. Zudem konnte eine niedrige Inter- und Intraobservervariabilität für den ARCSolver® nachgewiesen werden (Wassertheurer et al., 2010). In einer weiteren Studie wurden zentral systolische Blutdruckwerte, gemessen von Mobil-O-Graph NG®, SphygmoCor® und einer invasiven Methode verglichen. Dabei konnten

starke Korrelationen zwischen den zSBD Werten des Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> und den invasiv gemessenen Werten gezeigt werden. Auch die Korrelationen der Blutdruckwerte zwischen Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> und SphygmoCor<sup>®</sup> waren stark ausgeprägt. Damit wurde gezeigt, dass eine Abschätzung des zentralen Blutdruckes anhand einer Transferfunktion (ARCSolver<sup>®</sup> Algorithmus), integriert in einem gewöhnlichen oszillometrischen Blutdruckmessgerät, wie dem Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> möglich ist (Weber et al., 2011). Ebenso untersuchten Hametner et al. die aortale Pulswellengeschwindigkeit oszillometrisch mittels Oberarmmanschette und invasiv mittels Katheter bei 120 Patienten und erhielten vergleichbare Werte (Hametner et al., 2013). Weiss et al. verglichen zentrale Blutdruckwerte gemessen mit Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> und SphygmoCor<sup>®</sup> und erzielten eine gute Interrater Übereinstimmung zwischen den beiden Geräten (Weiss et al., 2012). Papaioannou et al. untersuchte die 24h Messfunktion von PWV, Pulsdruck und Augmentationindex des Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup>. Die Arbeitsgruppe konnte eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erfassen (Papaioannou et al., 2013). Die Messung der PWV im Erwachsenenalter zählt als Goldstandard der Gefäßsteifigkeitsmessung. Ein Großteil der verbreiteten Messgeräte ist gut validiert und auch der Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> scheint ersten Studien zufolge als Messinstrument geeignet zu sein. Trotz allem wurden mit keinem der verwendeten Geräte Validierungsstudien bei Kindern durchgeführt. Eine genaue Validierung wäre nur anhand eines Vergleichs mit invasiven, kathetergestützten Verfahren möglich. Bei gesunden Kindern einer Katheter Untersuchung durchzuführen, wäre aber ethnisch nicht vertretbar. Es gibt aber keinen Grund zur Annahme, dass die nicht invasiven Verfahren bei Kindern weniger valide und reproduzierbar sind, als bei Erwachsenen (Urbina et al., 2009).

Die arterielle Gefäßsteifigkeit ist eine dynamische Eigenschaft, basierend auf vaskulärer Funktion und Struktur und unterliegt diversen Einflüssen. Dabei spielen vornehmlich Blutdruck modulierende Faktoren eine Rolle, da dieser die arterielle Gefäßsteifigkeit beeinflusst. Van Bortel und seine Arbeitsgruppe haben versucht grundlegende Empfehlungen für die Untersuchungsbedingungen zu liefern, um Messverfahren zu standardisieren (Van Bortel et al., 2002). Es ist zu beachten, dass die zahlreichen zur Verfügung stehenden Messgeräte unterschiedlich funktionieren und ein komplett einheitlicher Messvorgang nicht umsetzbar ist. Einige Empfehlungen konnten in dieser Studie umgesetzt werden, andere mussten aus organisatorischen Gründen vernachlässigt werden. Viele dieser Handlungsempfehlungen spielen bei wiederholten Messungen eine entscheidende Rolle. Da es sich um eine Querschnittsuntersuchung handelt fanden die Messungen an verschiedenen Orten, zu verschiedenen Tages- und Jahreszeiten statt. Alle Messungen fanden, wie empfohlen, in liegender Position statt, jedoch konnte nicht immer eine vollständige Ruhephase von 10 Minuten abgewartet werden (eine 5 minütige Ruhepause war jedoch bei allen Probanden gegeben). Auch die empfohlene Raumtemperatur von 22±1 Grad war nicht immer gegeben. Bei einigen Messungen wurde eine deutlich geringere Raumtemperatur vorgefunden. Eine aktuelle Studie, die die Wirkung von Kälteexposition auf Gefäßsteifigkeitsparameter untersuchte, ergab, dass die aortale

PWV nicht durch Kälte beeinflusst wird, während Augmentationsindex und Augmentationsdruck nach 60 minütiger Kälteexposition (12°C vs. 21°C) anstiegen (King et al., 2013). Des Weiteren wurde nicht berücksichtigt, ob die Probanden vor der Messung geraucht, gegessen oder koffeinhaltige Getränke konsumiert haben. Zuletzt kann auch ein „white coat effect“ nicht vollständig ausgeschlossen werden, da es für einige Kinder die erste Messung dieser Art war und einige Studienteilnehmer einen nervösen Eindruck machten. In einem aktuellen Expertenkonsens zur arteriellen Gefäßsteifigkeit, wird darauf hingewiesen, dass mindestens zwei PWV Messungen durchgeführt werden sollten und der Median davon als endgültiger Wert gilt (Van Bortel et al., 2012). In unserer Studie konnten wir aus zeitlichen Gründen nur eine Messung pro Proband durchführen. Wurde vom Gerät auf eine schlechte Qualität der Messung hingewiesen, wurde diese jedoch verworfen und eine neue Messung gestartet. Die Untersuchung wurde von Seiten der Kinder gut toleriert. Problematisch stellte sich die Messung nur bei den sehr adipösen Kindern dar. Aufgrund der Fettverteilung am Oberarm konnte die Manschette bei einigen sehr adipösen Jugendlichen (n <10) nicht richtig angelegt werden (konische Form des kurzen Oberarms mit zu starker Differenz zwischen Oberarmumfang auf Höhe distalen bzw. proximalen Manschetten-Endes) und der Mobil-O-Graph NG® konnte so keine Messung oder Messungen von schlechter Qualität liefern. Diese Daten mussten verworfen werden. Durch die Vielzahl der unterschiedlichen Messverfahren und daraus resultierenden unterschiedlichen „Normwert-Bereiche“, ist eine Interpretation der Ergebnisse nicht immer einfach. Zudem gibt es wenige Studien, die die Pulswellengeschwindigkeit bei gesunden Kindern untersucht haben.

Die Pulswellenanalyse mittels Mobil-O-Graph NG® ist eine einfach durchführbare, untersucherunabhängige Messmethode, die eine Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit auch im Kindes und Jugendalter ermöglicht.

Erste Studien zeigen eine gute Vergleichbarkeit des Gerätes mit gut etablierten Methoden, dennoch sind weitere Validierungsstudien auch im Kindesalter und Longitudinalstudien unentbehrlich. Messungen im Kindesalter wurden bis dato noch nicht durchgeführt. Das Projekt „Catch the (pulse)wave“, in dessen Rahmen auch diese Arbeit entstand ist, ist das erste, das die Pulswellengeschwindigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit diesem Gerät misst, mit dem Ziel Normwerte für Kinder zu entwickeln. Um eine Interpretation der Daten zu ermöglichen, sind weitere Studien mit diesem Gerät bei Kindern nötig.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Vergleich Normkollektiv mit übergewichtigen und adipösen Probanden

Der Vergleich zwischen übergewichtigen und adipösen Kindern mit normalgewichtigen Kindern ergab, dass das Risikokollektiv eine statistisch signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeit hat. Die Mittelwerte der Pulswellengeschwindigkeit der übergewichtigen und adipösen Probanden waren im Schnitt um 0,1 m/s höher, als die der gesunden Kinder ( $4,95 \pm 0,3$  vs.  $4,85 \pm 0,4$ ). Betrachtet man nur den Vergleich zwischen gesunden und übergewichtigen Kindern, also Kindern deren BMI über der 90. Perzentile liegt, ist das Verhältnis der Pulswellengeschwindigkeiten 4,84 m/s zu 4,94 m/s ( $p=0,055$ ). Damit wird das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  hier nicht erreicht. Beim Vergleich der adipösen Kinder (BMI > 97. Perzentil) mit den normalgewichtigen Partnern sind die Pulswellengeschwindigkeiten etwas höher und liegen bei 4,86 m/s zu 4,96 m/s. Die Signifikanz der Abweichung ist hier größer als bei den übergewichtigen Probanden ( $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse liefern zwei wesentliche Erkenntnisse. Erstens scheint es die Annahme, dass Übergewicht bereits im Kindesalter Auswirkungen auf die Gefäße hat und übergewichtige bzw. adipöse Kinder steifere Gefäße haben als gleichaltrige normalgewichtige Kinder, zu bestätigen. Zweitens nimmt die Gefäßsteifigkeit von der Stufe des Übergewichts zur Adipositas weiter zu. Es handelt sich also um einen Risikofaktor, der je nach Ausprägung einen variablen Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit hat. Dies kann durch die Korrelations- und Regressionsanalysen bekräftigt werden. In der Korrelationsanalyse zeigte sich, auch wenn diese nur im Kollektiv der gesunden Kinder durchgeführt wurde, eine positive Assoziation von BMI und PWV und in der Regressionsanalyse stellte sich der BMI ebenfalls als prädiktiver Faktor für die PWV heraus. Um genaue Aussagen treffen zu können, wie sich die PWV verhält, wenn ein übergewichtiges Kind weiter zunimmt, bzw. ein adipöses Kind wieder abnimmt, wären jedoch Longitudinalstudien nötig. Dennoch besteht Grund zur Annahme, dass es bei der Therapie dieses Risikokollektives wichtig ist, dass übergewichtige Kinder keine Adipositas entwickeln und adipöse Kinder bereits profitieren, wenn sie durch eine Gewichtsreduktion in den Bereich des Übergewichts kommen. Neben den Unterschieden in der Pulswellengeschwindigkeit, zeigen sich noch weitere Auffälligkeiten in diesem Kollektiv. Interessanterweise haben sowohl die übergewichtigen als auch die adipösen Kinder, obwohl sie mit ihren Vergleichspartnern im peripher systolischen Blutdruck auf fünf Prozent Abweichung gemacht wurden, signifikant höhere Blutdruckwerte. Dies weist darauf hin, dass innerhalb dieses sehr kleinen Bereiches der möglichen Abweichung (5 Prozent) dennoch das Risikokollektiv signifikant höhere Werte erreicht. Übergewichtige und adipöse Probanden haben zudem höhere zentral systolische Blutdruckwerte, höhere zentrale Pulsdrücke und bei gleichem peripheren Pulsdruck demnach eine geringere

Pulsdruckamplifikation. Diese Ergebnisse würden sich durch eine erhöhte Gefäßsteifigkeit und damit verbundener verfrühter Pulswellenreflexion erklären lassen. Die retrograd laufende Welle erreicht die vorwärtslaufenden bereits zu einem früheren Zeitpunkt und führt zu einer Zunahme des zentralen systolischen Druckes. Gegen diese Erklärung spricht der kleinere Augmentationsindex (ein Parameter der die Pulswellenreflexion widerspiegelt) im Kollektiv der übergewichtigen und adipösen Kinder. Der Unterschied in den Augmentationsindices war jedoch nicht statistisch signifikant. Ähnlich wie bei der Pulswellengeschwindigkeit, kann auch bei den Blutdruckwerten die Beobachtung gemacht werden, dass die Werte bzw. die Abweichungen von Normkollektiv alle ansteigen, wenn man vom Übergewicht in den Bereich der Adipositas kommt.

Mehrere Untersuchungen bei Erwachsenen habe einen Zusammenhang von Adipositas und erhöhter PWV nachweisen können (Wildman, Mackey, Bostom, Thompson, & Sutton-Tyrrell, 2003; Zebekakis et al., 2005). Bei Kindern zeigen verschiedene Studien kontroverse Ergebnisse auf diesem Gebiet. In der Literatur finden sich sowohl Studien, die Zusammenhänge von Adipositas und erhöhter arteriellen Gefäßsteifigkeit aufweisen, als auch Studien, die keinen oder einen gegensätzlichen Effekt zwischen erhöhter PWV und Übergewicht im Kindes und Jugendalter finden.

Diverse Studien erlangten Ergebnisse, die mit unseren übereinstimmen. Urbina et al. (Urbina, Kimball, Khoury, Daniels, & Dolan, 2010) haben die arterielle Gefäßsteifigkeit von normalgewichtigen, übergewichtigen und übergewichtigen Kindern mit Typ 2 Diabetes verglichen. Die PWV wurde mit dem SphygmoCor® gemessen. Übergewichtige Kinder hatten eine signifikant höhere aortale PWV als Normalgewichtige und Kinder mit adipositasassoziiertem Diabetes hatten ihrerseits höhere PWV Werte als rein übergewichtige Kinder. Dies spricht dafür, dass vergleichbar zu gängigen Risikoscores, eine Steigerung der Gefäßsteifigkeit je nach Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren erfolgt. Bei den Blutdruckwerten erzielte die Arbeit ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie: Die übergewichtigen Kinder hatten signifikant höhere peripher und zentrale systolische Blutdruckwerte und Pulsdrücke. Die Arbeitsgruppe konnte zudem einen höheren Augmentationsindex bei den übergewichtigen Probanden nachweisen, dies konnten wir nicht beobachten.

Die 670 Probanden dieser Studie waren zwischen 10 und 24 Jahre alt und somit älter als unser Studienkollektiv. In der Literatur wird ein altersabhängiger Anstieg des Augmentationsindex beschrieben. Vor allem bei jüngeren Individuen ist die altersabhängige Zunahme des Augmentationsindex stärker ausgeprägt als der Anstieg der PWV (McEniery, Yasmin, Hall, et al., 2005). Ähnlich wie Urbina haben Gungor et al (Gungor, Thompson, Sutton-Tyrrell, Janosky, & Arslanian, 2005) die PWV und die IMT mittels Ultraschall und Dopplerultraschall bei Kindern mit Typ 2 Diabetes (n=20), übergewichtigen (n=20) und normalgewichtigen Kindern (n=22) gemessen und deren Werte verglichen. Die Diabetiker hatten signifikant höhere PWV Werte als die übergewichtigen und die gesunden Kinder. Die übergewichtigen ihrerseits hatten höhere PWV Werte, als die normalen Kinder und der BMI

korrelierte, wie bei uns signifikant mit der PWV ( $r=0,5$ ). Signifikant höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte bei den adipösen Kindern konnte die Arbeitsgruppe ebenfalls demonstrieren. Ein Unterschied in den Gruppen bei der IMT der Karotidarterien zeigte sich nicht. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte daraus, dass funktionelle Veränderungen der Gefäße den strukturellen möglicherweise voraus gehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Pandit et al. (Pandit, Kinare, Chiplonkar, Khadilkar, & Khadilkar, 2011). Auch diese Arbeitsgruppe hat sowohl IMT als auch PWV von übergewichtigen und normalgewichtigen Kindern mittels Ultraschallgerät gemessen und verglichen. Adipöse Kinder hatten eine signifikant höhere PWV als normalgewichtige Kinder, während sich die IMT Werte der Karotidarterien nicht unterschieden. Celik et al. (Celik et al., 2011) verglichen 30 übergewichtige Kinder zwischen 10 und 16 Jahren mit alters- und geschlechtskorrelierten normalgewichtigen Kinder. Die aortale Pulswellengeschwindigkeit wurde mittels Dopplerultraschall gemessen. Die übergewichtigen Probanden zeigten eine signifikant höhere PWV als die normalgewichtigen Kinder ( $4.0\pm 0.8$  vs.  $3.3\pm 0.7$ ,  $p<0.001$ ) sowie höhere systolisch und diastolische Blutdruckwerte. Eine positive Korrelation von BMI und PWV konnten auch Celik et al. nachweisen. Eine Abweichung im diastolischen Blutdruck, haben wir bei unseren Studienteilnehmern nicht gefunden.

Bei Pierce et al. (Pierce et al., 2013) hatten übergewichtige und adipöse afroamerikanische Kinder verglichen mit den alterskorrelierten Normalgewichtigen eine signifikant höhere aortale PWV. Analog zu unseren Beobachtungen hatten die übergewichtigen Kinder einen höheren peripheren und zentralen systolischen Blutdruck und Pulsdruck. Zudem konnte die Arbeitsgruppe eine geringere Pulsdruckamplifikation bei adipösen Kindern, verglichen mit dem Normkollektiv, zeigen. Die Pulsdruckamplifikation stand in negativer Korrelation zur PWV. Einen Unterschied im Augmentationsindex und im Augmentationsdruck konnte die Arbeitsgruppe, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, nicht finden. Die Autoren schließen daraus, dass der Augmentationsindex nicht zu adipositasasoziiierter Zunahme im systolischen Druck und im Pulsdruck beiträgt sondern, dass andere zentrale hämodynamische Vorgänge dafür verantwortlich sind. Die Alterspanne der Studienteilnehmer war verglichen mit unserer deutlich kleiner (14-19 Jahre) und auch ethnische Unterschiede sind zu berücksichtigen.

Sakuragi et al. (Sakuragi et al., 2009) haben die PWV in einer Kohorte von 573 Kindern (10  $\pm$  0,3 Jahre) gemessen und den Einfluss von Adipositas und körperliche Aktivität untersucht. BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil korrelierten signifikant mit der PWV und stellten sich alle mit ähnlicher Stärke ( $r^2$ ) als unabhängige Einflussfaktoren für die PWV heraus. Eine bessere kardiorespiratorische Fitness hingegen korrelierte mit niedrigeren PWV Werten. Eine aktuelle Metanalyse, die 15 Fall-Kontrollstudien mit über 2000 Kindern zwischen 5 und 24 Jahren eingeschlossen hat, ergab, dass die zentrale Pulswellengeschwindigkeit bei 10 von 12 Studien bei adipösen Kindern größer war, als bei Normalgewichtigen. Die Fallzahlen und Messmethoden der einzelnen Studien variierten dabei. Der Einfluss des Pubertären Status wird ebenfalls als unklar beschrieben, da nur eine der 15 Studien diesen berücksichtigt hat,

ebenso weisen die Autoren darauf hin, dass in der Metanalyse keine Anpassung für mögliche Confounder, wie standardisierte BMI Werte und Blutdruckscores möglich war (A. T. Cote et al., 2015).

Einige Studien konnten keine Effekte bzw. gegensinnige Effekte von Übergewicht und Adipositas auf die arterielle Gefäßsteifigkeit nachweisen. Charakida et al. (Charakida et al., 2012) haben innerhalb der Kohorte der ALSPAC Studie die Gefäßeigenschaften einer große Anzahl von präpubertären Kinder (10-11 Jahre) untersucht. Die PWV Werte von 6293 Kindern, gemessen mit dem SphygmoCor® wurden analysiert. Übergewichtige Kinder hatten eine niedrigere PWV als normalgewichtige Kinder ( $6.99 \pm 1.0$  m/s vs.  $7.05 \pm 1.23$  m/s) und auch die endotheliale Funktion, gemessen mittels flow mediated dilation (FMD) war bei den übergewichtigen Kindern besser. Herzfrequenz und Blutdruck wiederum, waren bei den übergewichtigen Kindern höher. Die Arbeitsgruppe interpretiert ihre Ergebnisse so, dass übergewichtige Kinder in diesem Alter noch elastische Gefäße haben, die sich den hämodynamischen Konsequenzen der Adipositas anpassen können. Endogene Reparaturmechanismen sollen eine protektive Wirkung auf die Gefäße vor der Pubertät haben. Dennoch beschrieben sie diese Interpretation als spekulativ und es bleibt fraglich, ab wann diese Adaptationsvorgänge nicht mehr ausreichen. Eine hormonelle Beeinflussung in der Pubertät wird diskutiert.

Dangardt et al. (Dangardt, Osika, Volkmann, Gan, & Friberg, 2008) verglichen die PWV von 33 übergewichtigen Kindern mit 18 gematchten Normalgewichtigen. Gemessen wurde karotid -radiale PWV mit dem SphygmoCor® Gerät. Die übergewichtigen Probanden hatten signifikant höhere systolische Blutdruckwerte, niedrigere diastolische Werte und eine niedrigere PWV ( $6,2 \pm 0,8$  vs.  $7,0 \pm 0,9$  m/s). Dangardt diskutiert eine mögliche generelle Vasodilatation und verbesserte Windkesselfunktion der übergewichtigen Kinder als Ursache. Physiologische Adaptationsvorgänge auf hämodynamische Veränderungen wie allgemeine Vasodilatation, steigende Herzfrequenz und ein steigendes Blutvolumen werden erwähnt, da diese Vorgänge bei übergewichtigen Erwachsenen beobachtet wurden.

Lurbe et al. (Lurbe et al., 2012) untersuchten den Einfluss von Adipositas auf die PWV von normotensiven und hypertensiven Kindern. Die Untersuchung erfolgte mittels ShygmCor bei 501 Kindern zwischen 1 und 18 Jahren. Adipöse Kinder zeigten eine niedrigere PWV und peripheren Pulsdruck als normalgewichtige und übergewichtige Kinder, allerdings waren die adipösen Studienteilnehmer auch jünger. Bei normalgewichtigen Kindern steigt die PWV abhängig vom peripher systolischen Blutdruck sehr steil an, wähen der Anstieg bei übergewichtigen und adipösen Kindern immer flacher wurde. Die Autoren beschreiben, dass Adipositas den progressiven Anstieg der PWV mit steigendem Blutdruck abschwächt. Niboshi et al. konnte bei einer Untersuchung von 970 Japanischen Kindern den Zusammenhang zwischen brachialer PWV und dem Blutdruck darlegen, der BMI hingegen, war bei dieser Studie kein prädikativer Faktor für die PWV (Niboshi et al., 2006).

Adipositas stellt einen modifizierbaren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Einige Studien haben die Auswirkung von Gewichtsreduktion, Diät und körperliche Aktivität

auf die arterielle Gefäßsteifigkeit untersucht. Nordstrand et al. (Nordstrand et al., 2013) konnten bei Erwachsenen nachweisen, dass vor allem die Kombination aus Diät und körperlichem Training zu einer Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit führt. Dengo et al. (Dengo et al., 2010) beschrieben, dass eine Gewichtsreduktion durch hypokalorische Diät zur Verringerung der arteriellen Gefäßsteifigkeit führt. Bei Watts et al. (K. Watts et al., 2004) hatten adipöse Kinder nach acht Wochen Training neben Gewichtsreduktion und verbesserter Fitness und Muskelkraft eine signifikante Besserung der FMD. In einer weiteren Studie (Katie Watts et al., 2004) konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass positive Trainingseffekte nach acht Wochen inaktivem Lebensstil wieder abnehmen. Woo et al. (Woo et al., 2004) haben den Einfluss von Diät und Diät plus körperlichem Training auf die Gefäße von adipösen Kindern untersucht. In beiden Interventionsgruppen waren nach sechs Wochen Bauchumfang, Cholesterinspiegel und die endotheliale Funktion verbessert. Ein größerer Effekt war jedoch in der Gruppe, die sowohl Diät als auch ein Training absolvierte, zu verzeichnen. Haben die Kinder Training und Diät ein ganzes Jahr eingehalten, waren die Gefäßeigenschaften inklusive IMT besser als bei jenen, die nach sechs Wochen aufgehört haben. Diese Studien liefern Hinweise für die Reversibilität arterieller Gefäßveränderungen bei Kindern mit Übergewicht und Adipositas und weisen auf die Notwendigkeit früher Interventionsmaßnahmen hin.

Die uneinheitlichen Ergebnisse können teilweise durch die Unterschiede der Probanden (Geschlecht, Alter, Fallzahl) und der Messtechnik der einzelnen Studien erklärt werden. Die Mehrzahl der Studien teilt jedoch unsere Ergebnisse, dass Kinder mit Übergewicht und Adipositas steifere Gefäße haben als normalgewichtige Kinder. Unsere Studie liefert zusätzlich Erkenntnisse darüber, dass mit dem Übergang von Übergewicht zu Adipositas die Gefäßsteifigkeit weiter zunimmt. Anhand unserer Daten ist es nicht möglich Aussagen darüber zu treffen, welche Mechanismen bei Adipositas zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit führen. Übergewicht und Adipositas sind neben erhöhtem Blutdruck häufig mit Insulinresistenz, Dyslipidämien und Entzündungsprozessen vergesellschaftet (siehe Kap.1.2.2). Solche Umstände können zu Veränderungen der arteriellen Funktion führen. Ob bei unseren Probanden diese Faktoren gegeben waren, wurde nicht untersucht. Ferner ist es schwierig zu beurteilen, ob die Zunahme des Blutdruckes Ursache oder Folge der erhöhten PWV bzw. Gefäßsteifigkeit ist. Um die genauen Zusammenhänge von Übergewicht und Adipositas und den untersuchten Gefäßparametern zu machen, sind weitere Longitudinalstudien unentbehrlich.

#### 4.2.2 Vergleich Normkollektiv mit Diabetikern

Bei der Untersuchung der Diabetiker hatten diese verglichen mit dem Normkollektiv im Durchschnitt eine höhere PWV, jedoch war der Unterschied zu gering um statistisch signifikant zu sein. Die peripheren Blutdruckwerte innerhalb der Gruppen waren sehr ähnlich, während sich die zentralen unterschieden: Die Diabetiker hatten einen signifikant höheren zentral systolischen Blutdruck und zentralen Pulsdruck. Die Werte lagen jeweils um ca. 5 mmHg über denen des Normkollektives. Bei der Berechnung der Pulsdruckamplifikation, ein Parameter der die Zunahme des Pulsdruckes von der Aorta zur Peripherie beschreibt, zeigte sich, dass diese bei den Probanden mit Diabetes signifikant erniedrigt war. Anders als bei den adipösen Probanden, war bei den Diabetikern die PWV nicht erhöht, während die zentralen Blutdruckparameter und die Pulsdruckamplifikation Abweichungen zeigten. Die Diabetiker hatten zudem signifikant höhere Werte im Augmentationsindex (16,13 vs. 10,57;  $p=0,038$ ). Betrachtet man allerdings den Augmentationsindex adjustiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute ist dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar. Ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz bei den Kollektiven konnte nicht nachgewiesen werden.

In einer Subgruppenanalyse wurde der Einfluss der Erkrankungsdauer näher betrachtet. In unserer Untersuchung hatte die Erkrankungsdauer keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse. Diabetiker mit einer Erkrankungsdauer über 6 Jahre hatten signifikant höhere zentral systolischen Blutdruckwerte und einen höheren zentralen Pulsdruck als die gesunden Vergleichspartner. Die Pulsdruckamplifikation war folglich ebenfalls geringer ausgeprägt als bei den gesunden Kindern. Abweichungen im Augmentationsindex konnten bei dieser Analyse nicht nachgewiesen werden. Die sehr kleine Fallzahl von 13 gemachten Pärchen und das höhere Alter sollte bei der Beurteilung der Ergebnisse beachtet werden.

Es gibt nur sehr wenige Studien bei Kindern, die die Pulswellengeschwindigkeit und weitere Gefäßsteifigkeitsindices von Diabetiker und gesunden Kindern vergleichen. Urbina et al. (Urbina, Wadwa, et al., 2010) haben Gefäßsteifigkeitsparameter von 535 Kindern mit Diabetes Typ 1 untersucht und mit jenen von gesunden Kindern verglichen. Die Diabetiker hatten eine geringere Dehnbarkeit der Arteria Brachialis, einen höheren Augmentationsindex 75 und eine höhere aortofemorale PWV. In einer multivariaten Regression stellte sich der Diabetes als unabhängiger Prädiktor für alle drei Gefäßsteifigkeitsindices dar. Die erhöhte Gefäßsteifigkeit zeigte sich bei den Diabetikern vermehrt in den peripheren Gefäßen als in den zentralen. Die Studienlage zur Häufigkeit peripherer oder zentraler Gefäßveränderungen bei erwachsenen Diabetikern ist heterogen. Der erhöhte Augmentationsindex in unserem Kollektiv könnte somit dafür sprechen, dass periphere Gefäßveränderungen vor zentralen Veränderungen stattfinden. Dieser wird von der zentralen Gefäßsteifigkeit, aber auch von der Reflektion der Pulswelle in der Peripherie beeinflusst. Die PWV, die bei uns nicht erhöht war, spiegelt nur die zentrale Steifigkeit der Aorta wieder. Eine genaue Aussage, ob zentrale oder periphere Veränderungen bei

Diabetikern häufiger sind, kann anhand unserer Daten jedoch nicht getroffen werden, da wir die periphere Gefäßsteifigkeit nicht direkt gemessen haben. Die Probanden bei Urbina et al. waren im Schnitt etwas älter als unsere, die mittlere Erkrankungsdauer unterscheidet sich dennoch kaum. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass wir aufgrund der kleinen Fallzahl keine statistisch signifikanten Veränderungen nachweisen konnten. Ähnlich wie wir, haben Stakos et al. (Stakos et al., 2005) eine kleine Gruppe von 14 Diabetikern mit gesunden alters- und geschlechtsgemachten Kindern verglichen. Die Arbeitsgruppe hat die PWV mittels Ultraschall gemessen und konnte eine signifikant höhere PWV bei den Diabetikern nachweisen. Zudem hatten die Diabetiker eine größere IMT und geringere Elastizität der Karotis. Die Diabetiker bei Stakos et al. hatten hohe Hba1C Werte (13,1%), was für eine schlechte Einstellung des Diabetes spricht. Die Hba1c Werte unsere Studienteilnehmer waren nicht verfügbar. Die Ergebnisse von Stakos könnten darauf hinweisen, dass bei einer unzureichenden Einstellung der Erkrankung vaskulären Veränderungen auftreten.

Bei Haller et al. (Haller et al., 2004) hatten die Diabetiker, wie bei uns, höhere Augmentationsindices als das Vergleichskollektiv. Allerdings wurde der Augmentationsindex anhand radialer Tonometrie (SphygmoCor®) ermittelt und der Unterschied fand sich im Augmentationsindex adjustiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen. Einen statistisch signifikanten Unterschied im nicht adjustierten Augmentationsindex, wie wir ihn nachweisen konnten, zeigte sich nicht.

Palombo et al. (Palombo et al., 2011) konnten bei 16 Diabetikern, gleich wie wir, einen signifikant höheren Augmentationsindex und zentralen Pulsdruck nachweisen. Auch die PWV der Diabetiker war signifikant höher als jene der gesunden Kinder. Die Probanden waren allerdings etwas älter als in unserer Studie und die mittlere Erkrankungsdauer betrug daher bereits 11 Jahre. In unserem Kollektiv betrug diese 7,4 Jahre. Heilmann et al. (Heilman et al., 2009) fanden ebenfalls einen erhöhten Augmentationsindex 75 bei Kindern mit Diabetes. Die PWV unterschied sich auch in dieser Arbeitsgruppe nicht signifikant von den gesunden Kindern. Anders als bei uns, konnte eine positive Korrelation zwischen PWV und Diabetesdauer nachgewiesen werden. Eine Longitudinalstudie über durchschnittlich 5 Jahre mit 298 Kindern mit Typ 1 Diabetes (im Schnitt 14,5 Jahre alt bei Erstuntersuchung) untersuchte den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Gefäßsteifigkeit. Unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunft und Diabetesdauer führten ein hoher Blutdruck, Bauchumfang und das Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms (mindestens zwei von vier Werten für Blutdruck, Bauchumfang, Triglyceride oder HDL Cholesterin außerhalb der altersentsprechenden Normwerte) bei Erstuntersuchung zu einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit über die Jahre. Außerdem führte ein zunehmender Bauchumfang, zunehmende LDL Cholesterinspiegel und eine schlechte Blutzuckereinstellung über den Beobachtungszeitraum zu einer größeren Gefäßsteifigkeit (Dabelea et al., 2013). Eine gute Blutzuckereinstellung sowie die Prävention bzw. Therapie weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren ist wichtig. In den Diabetes Guidelines vom National Institute for Health and Care Excellence (National Collaborating Centre for & Children's,

2015) wird beschrieben, dass Patienten mit Typ 1 Diabetes initial hauptsächlich Veränderungen der kleinen Gefäße, vor allem von Netzhaut und Niere entwickeln. Eine Screening auf diabetische Retinopathie und Nephropathie wird von der deutschen Diabetesgesellschaft ab dem 11. Lebensjahr bzw. beginnend nach 5 Jahren Erkrankungsdauer empfohlen (Holterhus et al., 2009). Makrovaskuläre Schäden treten häufig erst im Erwachsenenalter auf und sind nicht selten mit dem Vorhandensein weiteren Risikofaktoren, die neben dem Diabetes bestehen, wie Hypertonie, Dyslipidämie oder Übergewicht assoziiert. Die Prävention solcher Risikofaktoren wird neben einer optimalen Blutzuckereinstellung empfohlen (National Collaborating Centre for & Children's, 2015). Die Tatsache, dass Schäden an den größeren Gefäßen erst später auftreten, könnte dazu beitragen, dass wir noch keine Abweichung in der Pulswellengeschwindigkeit gefunden haben.

In unserer Arbeit ergab sich kein signifikanter Unterschied der Pulswellengeschwindigkeit von Diabetikern und gesunden Vergleichspartnern. Dennoch fanden sich Abweichungen im zentral systolischen Blutdruck und im Pulsdruck, die darauf hinweisen könnten, dass zentrale hämodynamische Veränderungen vorhanden sind. Der arterielle Druck ist ein wichtiger Einflussfaktor der arteriellen Gefäßsteifigkeit, je höher der Druck desto größer die Steifigkeit. Eine Zunahme des arteriellen Druckes beruht auf höherer Herzfrequenz, größerem Schlagvolumen, größerem peripherem Widerstand und früher Reflektion der Pulswelle (siehe Kap 1.2.1). Der bei den Diabetikern bestehende erhöhte Augmentationsindex wäre ein Hinweis auf diese frühe Wellenreflektion, der die Änderungen im Pulsdruck erklären könnte. Bei nicht signifikantem Unterschied der aortalen Gefäßsteifigkeit (PWV), könnten die Abweichungen im Augmentationsindex vielleicht durch periphere Gefäßveränderungen erklärt werden. Desweiteren kann bei unseren Probanden keine Aussage über die Einstellung des Diabetes gemacht werden. Hba1c Werte die eine Beurteilung des Langzeitzuckerspiegels ermöglichen würden, wurden nicht erhoben. Die relativ kurze mittlere Erkrankungsdauer von 7,4 Jahren könnte darauf hinweisen, dass Gefäßveränderungen erst bei längerer Erkrankungsdauer auftreten. Longitudinalstudien und den Zeitpunkt festzustellen, wann es zu Gefäßveränderungen bei Diabetikern kommt, sind erforderlich.

### 4.2.3 Vergleich Normkollektiv mit Kindern mit Fettstoffwechselstörung

18 Kinder mit diversen oder kombinierten Fettstoffwechselstörungen und davon wiederum 10 Probanden mit familiärer Hypercholesterinämie konnten mit gesunden Partnern verglichen werden. Der Unterschied in der PWV war sehr gering: Bei der Betrachtung aller Kinder mit Fettstoffwechselstörungen lag die mittlere PWV bei 4,61 m/s und war etwas höher verglichen mit einer PWV von 4,55 m/s im Normkollektiv. Die Probanden mit FHC hatten Werte um 4,58 m/s, die gesunden Vergleichspartner Werte um 4,54 m/s. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. Auch bei den peripheren Blutdruckwerten unterschieden sich die Gruppen kaum. Kinder mit Fettstoffwechselstörung und Kinder mit FHC hatten eine signifikant niedrigere Herzfrequenz als die gesunden Vergleichspartner. Ein signifikanter Unterschied fand sich bei beiden Analysen ähnlich wie bei den Diabetikern im zentral systolischen Blutdruck und im zentralen Pulsdruck. Die Probanden mit Fettstoffwechselstörung und Probanden mit FHC hatten jeweils höhere Werte als das Vergleichskollektiv. Die Pulsdruckamplifikation war bei diesen Risikokollektiven signifikant schwächer ausgeprägt als bei den gesunden Probanden. Bezüglich des Augmentationsindex ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen nachweisen, allerdings hatten die Risikokollektive höhere Werte. Die Effekte der Lipidstoffwechselstörungen auf die arterielle Gefäßsteifigkeit werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Lehmann et al. (Lehmann, Watts, Fatemi-Langroudi, & Gosling, 1992) haben bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie mittels Ultraschalluntersuchung eine erniedrigte aortale Steifigkeit feststellen können. Es zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und Dehnbarkeit der Aorta. Die LDL/HDL Cholesterinratio und die Krankheitsdauer galten als beste prädikative Faktoren für die Compliance der Aorta. Die Autoren diskutieren eine kompensatorische Dilatation der Aorta als Reaktion auf erste arteriosklerotische Veränderungen. Zudem diskutieren sie, dass sich die jungen Patienten noch in der „atherotischen“ Phase befinden, wo LDL Cholesterin sich in die Gefäßwand einlagert und es zur Bildung von Schaumzellen kommt. Dieselbe Arbeitsgruppe hat in einer weiteren Studie (Lehmann, Hopkins, & Gosling, 1993) bei Erwachsenen mit FHC eine erhöhte aortale Gefäßsteifigkeit nachweisen können und einen positiven Zusammenhang von Gefäßsteifigkeit und LDL sowie Gesamtcholesterin beschrieben. Gleich wie bei den Kindern zeigt sich, dass mit zunehmendem Alter die aortale Compliance nachlässt. Eine Entwicklung hin zur sklerotischen Phase der Erkrankung mit Einlagerung von Kollagen in die Gefäßwand wird diskutiert. Auch ein inhibitorischer Effekt von Hypercholesterinämie auf das NO System wird angesprochen. Aussagen über laborchemische Werte, ab welchem Ausmaß dieser Effekt auftritt werden jedoch nicht gemacht. Außerdem werden keine Aussagen getroffen, ab welchem Alter dieser Übergang von atherotischer zu sklerotischer Phase stattfindet. Ein Vergleich mit unseren Daten ist schwierig. Die Gefäßsteifigkeit wurde nicht anhand der Pulswellengeschwindigkeit gemessen, sondern mittels Ultraschallgerät. Bei der Diskussion der Ergebnisse greifen die Autoren zudem auf das Modell der Arteriosklerose zurück welches

sich laut neuerem Kenntnisstand, wie in Kapitel 1.2.1 beschrieben von dem der arteriellen Gefäßsteifigkeit unterscheidet.

Aber auch die Ergebnisse bei Erwachsenen sind uneinheitlich. Ähnlich wie Lehmann haben Pitsavos et al. (Pitsavos et al., 1998) in der Aorta und Giannattasio et al. (Giannattasio et al., 1996) in der Arteria radialis eine verminderte Dehnbarkeit bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie gemessen. Toikka et al. (Toikka et al., 1999) fanden hingegen keinen Unterschied in der Elastizität von Aorta und Karotis bei Patienten mit FHC verglichen mit gesunden Probanden.

Ein limitierender Faktor bei der Beurteilung diese Ergebnisse stellen wiederum die kleinen Fallzahlen, die Untersuchung verschiedener Gefäße und die unterschiedlichen Messmethoden dar (I. Wilkinson & Cockcroft, 2007).

Wie bereits erwähnt, gibt es in der aktuellen Literatur sehr wenige Studien die die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Kindern mit Fettstoffwechselstörungen bzw. familiärer Hypercholesterinämie untersucht haben. Noch weniger Daten gibt es zur Pulswellengeschwindigkeit bei Kindern in diesem Risikokollektiv. Riggio et al. (Riggio et al., 2010) haben 44 Kinder mit Hypercholesterinämie mit 18 gesunden Kindern verglichen. Die Arbeitsgruppe konnte einen signifikant höher PWV und Augmentationsindex bei den Kindern mit Hypercholesterinämie aufzeigen, Unterschiede in der IMT der Arteria Karotis konnte nicht nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass funktionelle Veränderungen unabhängig von strukturellen auftreten können. Die Autoren schlussfolgerten, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit zunimmt bevor es zu sichtbaren Veränderungen der Gefäßwand kommt und empfehlen die Messung der PWV und des Augmentationsindex anstelle der IMT Messung zur Risikostratifizierung. Im Unterschied zu uns, hat die Arbeitsgruppe die lokale PWV der Karotis gemessen und nicht die regionale PWV der Aorta (zum Unterschied lokal- und regionale Messmethoden siehe auch Kap.1.3.2). Dies könnte darauf hinweisen, dass Veränderungen der Karotis früher auftreten, als jene der Aorta. Eine Assoziation von Gefäßsteifigkeitsindices und Plasmacholesterinlevels konnte die Arbeitsgruppe ebenso demonstrieren, als Hinweis dafür, dass erhöhte Cholesterinspiegel die Gefäßsteifigkeit beeinflussen. Ähnlich wie Riggio haben Aggoun et al. (Aggoun et al., 2000) die IMT und weiter lokale Steifigkeitsparameter bei Jungen mit FHC und gesunden Kindern mittels Ultraschall der Karotis gemessen. Zusätzlich wurde die FMD der Arteria brachialis untersucht. Die Kinder mit FHC hatten signifikant Unterschiede in den FMD Werte, was auf eine endotheliale Dysfunktion hinweisen kann. Die FMD korreliert negativ mit LDL Cholesterinwerten, während sich keine Korrelation zur IMT zeigte. Die lokalen Steifigkeitsparameter der Karotis waren erhöht (erniedrigte Compliance und Dehnbarkeit), signifikante Abweichungen der IMT konnten hingegen nicht nachgewiesen werden. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass Jungen mit FHC eine erhöhte Steifigkeit der Karotis aufweisen. Virkola et al. (Virkola, Pesonen, Akerblom, & Siimes, 1997) haben gleich wie Aggoun eine verminderte Dehnbarkeit der Karotis bei Kindern mit FHC mittels Ultraschall gemessen. Beide Arbeitsgruppen haben die Aorta ihrer Probanden nicht

untersucht, was den Vergleich mit unseren Daten erschwert. Vlahos et al. (Vlahos et al., 2014) haben sowohl strukturelle als auch funktionelle Gefäßsteifigkeitsindices von Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie mit jenen von gesunden Probanden verglichen. Es wurden 30 Kinder im Alter von  $12 \pm 2$  Jahren mit familiärer Hypercholesterinämie mit gesunden Kindern verglichen. Die Arbeitsgruppe konnte bei den erkrankten Kindern gleich wie Aggoun et al. eine erhöhte brachiale FMD und somit eine verminderte endotheliale Dysfunktion nachweisen. Unterschiede in der IMT der Karotis stellte auch diese Arbeitsgruppe nicht fest, wobei die Autoren beschrieben, dass bei den Probanden über 13 Jahren eine nicht signifikante Erhöhung der IMT nachweisbar war. Vlahos et al. konnten, gleich wie wir, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den PWV der zwei Gruppen nachweisen. Die carotid femorale PWV wurde mit dem Shpygmocor gemessen und war in der Gruppe der kranken Kinder etwas niedriger als bei der gesunden, jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch diese Arbeitsgruppe schlussfolgert, dass funktionelle Veränderungen gemessen anhand der FMD schon sehr früh auftreten während strukturelle Ereignisse erst zu einem späteren Zeitpunkt folgen.

Nunez et al. (Nunez et al., 2010) haben funktionelle Steifigkeitsparameter und die IMT bei Kindern mit verschiedenen Fettstoffwechselstörungen und adipösen Kindern gemessen und die Daten mit denen von gesunden Kindern verglichen. Die IMT, die arterielle Compliance, das Elastizitätsmodul, der  $\beta$  Steifigkeitsindex, der Augmentationsindex und die lokale PWV wurden mittels Doppler Ultraschall gemessen. Alle Parameter waren in den zwei Risikogruppen erhöht. Statistisch signifikante Veränderungen zeigte sich bei den Kindern mit Fettstoffwechselstörung jedoch nur bei der arteriellen Compliance und dem Augmentationsindex. Differenzen in der IMT fanden sich nicht. Auch diese Autoren vermuten, dass funktionelle Veränderungen vor sichtbaren strukturellen Veränderungen auftreten. In einer Korrelationsanalyse bei den Kindern mit Dyslipidämie korrelierten die PWV, die IMT und das Elastizitätsmodul mit den Triglyceridwerten. Diese Werte standen bei unserer Studie nicht zur Verfügung.

Es gibt wenige Untersuchungen, die zentrale Blutdruck- bzw. Pulsdruckwerte bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung diskutieren. Studien dazu bei Kindern gibt es aktuell noch nicht. Wilkinson et al. (Ian B. Wilkinson et al., 2002) haben zentrale Blutdruckwerte und Steifigkeitsparameter von 68 erwachsenen Patienten ( $51 \pm 10$  Jahre) mit FHC und 68 gesunde Probanden untersucht und verglichen. Gleich wie bei uns, unterschieden sich die peripheren Blutdruckwerte der Probanden nicht, während das Kollektiv der FHC Patienten einen signifikant höheren zentralen Pulsdruck und eine geringere Pulsdruckamplifikation aufzeigte. Der erhöhte zentrale Pulsdruck wird auf eine schnellere Pulswellenreflexion aufgrund steiferer Gefäße zurückgeführt. Die vorzeitige Pulswellenreflexion wird durch den ebenfalls im Risikokollektiv höheren Augmentationsindex objektiviert. Der zentral systolische Blutdruck war bei den FHC Patienten auch höher, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Autoren beschreiben zum ersten Mal, dass Patienten mit FHC höhere zentrale Blutdruckwerte haben und fordern weitere Studien um den Zusammenhang bzw. den

Einfluss der Hypercholesterinämie auf die zentralen hämodynamischen Parameter zu untersuchen.

Unsere Probanden mit Dyslipidämien hatten keine statistisch signifikant erhöhte Pulswellengeschwindigkeit verglichen mit den gesunden Kindern. Nichts desto trotz konnten ein erhöhter zentral systolischer Blutdruck, ein erhöhter zentraler Pulsdruck und eine verminderte Pulsdruckamplifikation nachgewiesen werden. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Kinder mit Fettstoffwechselstörungen bereits im Kindesalter erste hämodynamische Veränderungen entwickeln. Da keine Laborwerte dieser Kinder untersucht wurden, bleibt der Zusammenhang der Plasmalipide mit den Gefäßparametern unklar. Auch möglicherweise erhöhte Entzündungswerte, wie sie in diesem Risikokollektiv häufig beobachtet werden (siehe Kap. 1.2.2), wurden von uns nicht untersucht. Ein direkter Vergleich aktueller Studien mit unserer Arbeit erweist sich als kritisch, da die meisten Studien unterschiedliche Gefäße und Parameter untersucht haben. Zur in der Literatur häufiger beschriebenen Tatsache, dass funktionelle Veränderungen vor strukturellen Veränderungen bei Kindern mit FHC beobachtet werden, können wir mit unseren Daten keine Stellung beziehen, da die FMD nicht gemessen wurde. Dass Kinder mit Lipidstoffwechselstörungen ein kardiovaskuläres Risikokollektiv darstellen, bleibt dennoch unumstritten.

#### 4.2.4 Diskussion von Korrelations- und Regressionsanalysen

In einer ersten Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang der Gefäßparameter (peripher und zentrale Blutdrücke und Pulsdrücke, Augmentationsindices, Pulsdruckamplifikation und Pulswellengeschwindigkeit) mit dem Alter, Größe, Gewicht, BMI, Bauchumfang und der waist to height ratio untersucht. Die Daten dazu entstammten ausschließlich aus dem Kollektiv der gesunden Kinder und repräsentieren somit kein kardiovaskuläres Risikokollektiv. Die Pulswellengeschwindigkeit korreliert am stärksten mit dem Körpergewicht. Der Zusammenhang zu Größe, Bauchumfang und BMI ist etwas schwächer ausgeprägt. Allgemein zeigten alle anthropometrischen Daten einen positiven Zusammenhang mit den Blutdrücken und der PWV und korrelierten negativ mit Herzfrequenz, Augmentationsindices und der Pulsdruckamplifikation. Mit zunehmendem Alter, Größe und Gewicht steigen sowohl Blutdrücke als auch Gefäßsteifigkeit, wobei man beachten muss, dass die Korrelationen nur schwach bis moderat ausgeprägt sind. Eine positive Korrelation von BMI und Pulswellengeschwindigkeit wird von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben (Celik et al., 2011; Lee et al., 2007; Pierce et al., 2013; Sakuragi et al., 2009). Pierce et al. konnte zudem in Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Studie eine negative Korrelation zwischen Pulsdruckamplifikation und BMI nachweisen (Pierce et al., 2013) (siehe auch Kapitel 4.2.1). Lydakis et al. untersuchten 185 gesunde Kinder und beschreiben ebenfalls eine negative Korrelation von BMI und Pulsdruckamplifikation (Lydakis et al., 2012). Dass mit zunehmendem Alter die Gefäßsteifigkeit und damit die PWV ansteigt, wurde in diversen Publikationen beschrieben (McEniery, Yasmin, Hall, et al., 2005; Vaitkevicius et al., 1993). Die hier durchgeführte Korrelationsanalyse ergibt, dass auch bei Kindern in einer Altersspanne zwischen sechs und 18 Jahren mit zunehmendem Alter die Pulswellengeschwindigkeit ansteigt. In einer zweiten Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang von Pulswellengeschwindigkeit und Gefäßparametern untersucht. Die PWV korreliert am stärksten mit den systolischen Blutdruckwerten. Der Zusammenhang zum zentral systolischen Wert ist dabei am stärksten ausgeprägt. Es zeigt sich auch eine positive Korrelation zu den diastolischen Blutdruckwerten, jedoch ist diese geringer ausgeprägt. Die zentralen Blutdruckwerte korrelieren besser mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit als die peripheren Werte. In der Literatur wird einheitlich beschrieben, dass der Blutdruck die PWV beeinflusst. Dennoch zeigen Studien unterschiedliche Ergebnisse darüber, welcher Blutdruckparameter am stärksten mit der PWV korreliert (Kim et al., 2007).

Die wichtige Rolle des zentralen Blutdrucks wurde kürzlich in den Richtlinien der European Society of Hypertension 2013 beschrieben: Neben der Tatsache, dass sich peripher und zentraler Blutdruck und Pulsdruck unterscheiden können und dass derzeitige Antihypertensiva vor allem die peripheren Drücke beeinflussen, wird erwähnt, dass der zentrale Blutdruck signifikant mit kardiovaskulären Events zusammenhängt (Mancia et al., 2013). Eine 2010 veröffentlichte Metanalyse von 11 Longitudinalstudien ergab, dass der

zentrale Pulsdruck ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist. Die Vorhersagekraft war besser als jene des peripheren Pulsdruckes jedoch war das Ergebnis nicht statistisch signifikant (Vlachopoulos, Aznaouridis, O'Rourke, et al., 2010). Die CAFE Studie, die mit Daten der ASCOT Studie gemacht wurde, demonstrierte, dass selbst wenn der brachiale Blutdruck medikamentös eingestellt war, die zentralen Blutdrücke sich dennoch unterschieden und die Patienten unterschiedliche klinische Outcomes zeigten (Williams et al., 2006). Auch in der Strong Heart Study war der Zusammenhang von zentralem Pulsdruck zu subklinischen kardiovaskulären Erkrankungen größer, verglichen mit dem brachialen Pulsdruck (Roman et al., 2007). Die aktuellen Guidelines der Europäischen Hypertonie Gesellschaft erachten die Messung von zentralen Blutdruckparametern und dem Augmentationsindex als wichtig, dennoch bedarf es weiterer Untersuchungen bevor die Messung dieser Parameter für den klinischen Alltag empfohlen werden kann (Mancia et al., 2013). Unsere Ergebnisse stimmen mit der allgemeinen Datenlage überein und zeigen, dass bei gesunden Kindern zwischen sechs und 18 Jahren PWV und Blutdruck korrelieren. Zudem bekräftigen sie die Annahme, dass zentrale Blutdruckwerte besser mit der Gefäßsteifigkeit korrelieren als periphere und dass die Messung des zentralen Blutdruckes in der Klinik eine größere Rolle einnehmen sollte. Dennoch ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse sehr limitiert zu betrachten, da es sich um eine einmalige Messung bei gesunden Kindern handelt. Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass bei gleichbleibendem Alter und Geschlecht, Größe, BMI und peripher systolischer Blutdruck als unabhängige Variablen die Pulswellengeschwindigkeit beeinflussen. Werden Alter und Geschlecht in das Modell aufgenommen, beeinflusst vor allem der peripher systolische Blutdruck die PWV. Es wurde bewusst der peripher systolische Blutdruck in das Modell aufgenommen, da dieser ein gängiger Messwert in der Klinik ist. Der Zusammenhang von Blutdruck und Gefäßsteifigkeit ist Thema der gegenwärtigen Literatur. Genaue Aussagen darüber, ob eine erhöhte Gefäßsteifigkeit dem Blutdruck vorausgeht oder umgekehrt, sind oft schwierig zu treffen. Ein erhöhter Blutdruck verursacht Schäden an den Gefäßen und gleichzeitig erhöht die Gefäßsteifigkeit den Pulsdruck und somit den Blutdruck. Bei niedrigen Blutdruckwerten dominieren die elastischen Eigenschaften der Elastinfasern und die Gefäßwände sind dehnbar. Steigt der Blutdruck, wird einem zu starken Druck auf die Gefäßwand mit dem Einbau von Kollagenfasern entgegengewirkt, mit folglich steiferen Gefäßwänden (Wagenseil & Mecham, 2009). Der mit dem Alter ansteigende systolische Blutdruck und die damit verbundene Entwicklung einer isolierten systolischen Hypertonie, korrelieren mit der zunehmenden Pulswellengeschwindigkeit (McEniery, Yasmin, Hall, et al., 2005). Die Entwicklung der isolierten systolischen Hypertonie bei jungen Menschen ist noch nicht gänzlich geklärt und wird auf diverse Mechanismen zurückgeführt: ein höheres Herzzeitvolumen und Schlagvolumen scheinen die wichtigste Ursache zu sein, aber auch eine erhöhte Gefäßsteifigkeit wird bei manchen jungen Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie beobachtet (McEniery, Yasmin, Wallace, et al., 2005).

In einer Longitudinalstudie wurden 449 normotensive oder unbehandelt hypertensive Patienten daraufhin untersucht, welche Langzeitwirkung ( $4,9 \pm 2,5$  Jahre) eine erhöhte PWV auf den Blutdruck hat: die karotidfemorale PWV stellte sich als unabhängiger Vorhersagewert für die Zunahme des systolischen Blutdruckes und für die Inzidenz für Hypertonie heraus. Die PWV war zudem ein unabhängiger Prädiktor für eine Zunahme des systolischen Blutdruckes über längere Zeit. Die Tatsache, dass sich dies nur bei Probanden mit einem follow up  $>4$  Jahre zeigte und nicht wenn dieser kürzer war, spricht dafür, dass es sich um einen langsamen Prozess handelt. Die Autoren schlussfolgern, dass die Messung der PWV Patienten identifizieren kann, die durch präventive Maßnahmen der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie entgegenwirken können (Najjar et al., 2008). Kaess et al. (Kaess et al., 2012) beschreiben in einer großen Longitudinalstudie, dass sowohl die aortale PWV als auch der Augmentationsindex mit dem Auftreten einer Hypertonie assoziiert sind. Demgegenüber war ein hoher Blutdruck zu Beginn kein prädikativer Faktor für eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit. Die Autoren bekräftigen ebenfalls, dass frühzeitige Maßnahmen, die die Gefäßsteifigkeit positiv beeinflussen ergriffen werden sollen, um das Auftreten von Bluthochdruck zu vermindern. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe sprechen dafür, dass steife Gefäße dem hohen Blutdruck vorausgehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Takase et al. (Takase et al., 2011): es wird ein positiver Zusammenhang zwischen brachialer PWV und Blutdruck Verschlechterung bzw. Hypertonie Inzidenz nachgewiesen.

Wir konnten bei unseren Korrelations- und Regressionsanalysen zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen zunehmendem Blutdruck und steigender PWV bereits im Kindesalter besteht. Dennoch können wir anhand unsere Daten keine Aussagen darüber machen, ob eine erhöhte Gefäßsteifigkeit einem hohem Blutdruck vorausgeht oder umgekehrt, da wir nur eine einmalige Messung gemacht haben.

#### **4.2.5 Einblick in Therapie und Prävention der arteriellen Gefäßsteifigkeit**

In dieser Arbeit wurden therapeutische Einflüsse auf die Gefäßsteifigkeit nicht untersucht. Dennoch wird kurz der aktuelle Stand der medikamentösen und nicht medikamentösen Therapie, sowie der Prävention von einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit diskutiert. Die arterielle Gefäßsteifigkeit kann sowohl durch medikamentöse als auch durch nicht medikamentöse Behandlungen beeinflusst werden (Laurent et al., 2006). Die medikamentöse Therapie bietet unterschiedliche Ansätze. Die Verringerung des Blutdrucks durch Antihypertensiva führt indirekt zur Abnahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit bzw. der PWV. Zwei aktuelle Metanalysen berichten, dass vor allem ACE (Angiotensin Converting Enzyme) Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker die Pulswellengeschwindigkeit verringern (Mancia et al., 2013). In einer Metaanalyse von 15 randomisierten Studien untersuchten Ong et al. die Kurz- und die Langzeitwirkung der Antihypertensiva auf die Gefäßsteifigkeit. Wurden die Medikamente nur kurze Zeit verabreicht senkten vor allem ACE-Hemmer die PWV. Über längeren Zeitraum verabreicht, hatten alle Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Calciumantagonisten,  $\beta$ -Blocker und Diuretika) eine signifikant senkende Wirkung auf die Gefäßsteifigkeit (Ong et al., 2011).

Auch Shahin et al. schlussfolgerten, dass ACE Hemmer die PWV und den Augmentationsindex als Marker für arterielle Gefäßsteifigkeit verringern, jedoch auch, dass die Überlegenheit gegenüber anderen Antihypertensiva noch nicht eindeutig geklärt ist. Zudem zeigte sich, dass ACE Hemmer unabhängig von ihrer blutdrucksenkenden Wirkung die Gefäßsteifigkeit verbessern können (Shahin, Khan, & Chetter, 2012). Eine Verbesserung der arteriellen Gefäßsteifigkeit nach längerer (5,3 Jahre) antihypertensiver Therapie wird ebenfalls in der Literatur beschrieben (Ait-Oufella et al., 2010). Eine Studie mit 150 Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium zeigte, dass durch eine Abnahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit auch die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse kleiner wird (Guerin et al., 2001). Laut einer Metaanalyse von 9 randomisiert kontrollierten Studien ist der Effekt von Statinen auf die arterielle Gefäßsteifigkeit unklar. Sowohl signifikante Abnahmen der PWV als auch Zunahmen wurden beobachtet. Die konkrete Wirkung der Statine auf die arterielle Gefäßsteifigkeit bleibt ungeklärt und weitere Studien auf diesem Gebiet sind nötig (Rizos, Agouridis, & Elisaf, 2010). Eine weitere in Studien untersuchte Medikamentengruppe sind AGE crosslinkbreaker. AGE crosslinks vernetzen Kollagen und Elastin Moleküle und führen so zu steiferen Gefäßen. In Studien konnte gezeigt werden, dass Medikamente, die diese Vernetzungen brechen, die arterielle Gefäßsteifigkeit reduzieren können (Bakris et al., 2004; Zieman et al., 2007). Pase et al. haben in ihrem Review Arbeiten analysiert, die den Einfluss von ernährungsbasierten Therapieansätze auf die Gefäßsteifigkeit untersuchten. Einige kleine Studien zeigten, dass mehrfach ungesättigte omega3 Fettsäuren und Sojaisoflavone die Gefäßsteifigkeit reduzieren, zwei weitere Studien ergaben, dass eine Salzrestriktion positiven Effekt auf die Gefäßsteifigkeit hat (Pase, Grima, & Sarris, 2011). Auch die Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Gefäßsteifigkeit wurde in diversen Arbeiten untersucht. Bei

gesunden nicht übergewichtigen Probanden ergaben Studien, dass körperliches Training die Gefäßsteifigkeit verringern kann (Currie, Thomas, & Goodman, 2009; Tanaka et al., 2000) und auch bei hypertensiven Patienten wurden ähnliche Ergebnisse erzielt (Collier et al., 2014). Eine 2014 veröffentlichte Metanalyse ergab, dass die Auswirkungen von körperlichem Training bei übergewichtigen Patienten noch nicht vollständig geklärt sind. Bei acht analysierten Arbeiten zeigte körperliches Training alleine generell keinen senkenden Effekt auf die Gefäßsteifigkeit, jedoch zeigten Subgruppenanalysen, dass ein niedrigintensives aerobes Training in Zusammenhang mit einer Blutdruckreduktion auch die Gefäßsteifigkeit verringern kann (Montero, Roberts, & Vinet, 2014). Bei Kindern gibt es noch wenige Studien die den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Parametern der Gefäßsteifigkeit untersuchten. Eine Arbeit mit 548 Kindern und Jugendlichen kam zum Ergebnis, dass vor allem bei Kindern mit Typ 2 Diabetes die Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die PWV groß ist (Edwards et al., 2012). In einer weiteren Studie wurden 44 übergewichtige Kinder untersucht, die für 12 Wochen ein regelmäßiges körperliches Ausdauer- und Krafttraining machten. Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Abnahme der Gefäßsteifigkeit und der intima media thickness (Farpour-Lambert et al., 2009). Sakuragi et al. untersuchten den Einfluss von Adipositas und körperlicher Aktivität auf die zentrale PWV bei 573 Kindern. Auch diese Arbeitsgruppe konnte eine negative Korrelation nachweisen, d.h. eine niedriger PWV bei höherer körperlicher Aktivität (Sakuragi et al., 2009). Bei der Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sollte zu Beginn stets eine Veränderung des Lebensstils stehen, vor allem körperliches Ausdauertraining und Salzrestriktion stehen im Vordergrund (Tanaka & Safar, 2005). Die American Heart Association definierte 2010 als ideale kardiovaskuläre Gesundheit für Erwachsene das Vorhandensein folgender Faktoren: Nichtraucher, BMI  $<25\text{kg/m}^2$ , körperliche Aktivität, gesunde Ernährung sowie Gesamtcholesterin  $<200\text{ mg/dL}$ , Blutdruck  $<120/<80\text{ mmHg}$ , nüchtern Blutzucker  $<100\text{ mg/dL}$ . Entsprechende Werte wurden auch für Kinder definiert: nie geraucht, BMI  $< 85.$  Perzentile, mindestens 60 Minuten moderate Aktivität täglich, gesunde Ernährung, Gesamtcholesterin  $<170\text{mg/dL}$ , Blutdruck  $<90.$  Perzentile und nüchtern Blutzucker  $<100\text{mg/dL}$  (Lloyd-Jones et al., 2010). Aatola et al. untersuchten in einer Longitudinalstudie, wie sich eine Veränderung dieses kardiovaskulären Gesundheitszustandes vom Kindes bzw. Jugendlichen Alter in das Erwachsenenalter auf die Gefäßsteifigkeit auswirkt. 1143 Daten von Teilnehmern der Cardiovascular Risk in Young Finns Study wurden analysiert. Es zeigte sich, dass eine Verbesserung des kardiovaskulären Gesundheitsstatus mit einer Abnahme der Gefäßsteifigkeit korreliert. Die Autoren betonen, wie wichtig ein gesunder Lebensstil ist (Aatola et al., 2014). Eine weitere Studie, die diese Parameter der kardiovaskulären Gesundheit in einer Gruppe von jungen Typ 1 Diabetikern untersuchte, kam ebenfalls zum Ergebnis, dass das Erreichen von mehr Faktoren mit einer abnehmenden PWV korreliert. Die meisten Probanden erfüllten 3 oder 4 Kriterien, insbesondere ausreichende körperliche Aktivität und gesunde Ernährung wurde von vielen nicht erreicht. Die Autoren schreiben,

dass bei Typ 1 Diabetikern ein guter kardiovaskulärer Gesundheitszustand wichtig ist, um Gefäßschäden zu vermeiden (Alman et al., 2014).

Insbesondere bei Kindern sollte das Augenmerk auf Präventionsmaßnahmen und nicht medikamentöse Therapieansätze liegen. Bei unserer Gruppe der übergewichtigen und adipösen Kinder ist anzunehmen, dass körperliches Training verbunden mit Gewichtsreduktion ihr kardiovaskuläres Risikoprofil günstig beeinflussen würde. Wie genau jedoch die klinische Umsetzung der therapeutischen Maßnahmen in Bezug auf die arterielle Gefäßsteifigkeit aussieht ist Gegenstand aktueller Forschung.

#### **4.2.6 Limitationen der Studie:**

Mehrere Aspekte dieser Studie sollten kritisch hinterfragt werden. Das Gerät mit dem die PWV gemessen und die Pulswellenanalyse durchgeführt wurde, wurde bisher kaum bei Kindern angewandt. Erste Referenzwerte für das Kindesalter werden derzeit im Rahmen des Projekts „Catch the (puls)wave“ erstellt. Bei Erwachsenen wurde das Gerät sowohl gegen gängige nicht invasive als auch gegen invasive Verfahren validiert und erzielte positive Ergebnisse. Auch die Reproduzierbarkeit der Daten wurde bestätigt. Dennoch liegen solche Studien für Kinder nicht vor. Es wäre nicht vertretbar mit gesunden Kindern invasive Katheteruntersuchungen durchzuführen um Vergleichsdaten zu erhalten. Betrachtet man die Fallzahlen, können die kleinen Fallzahlen im Kollektiv der Diabetiker und der Kindern mit Dyslipidämien die Interpretation der statistischen Signifikanz erschweren. Weitere Faktoren die bei der Arbeit nicht berücksichtigt wurden, sind pubertären Status der Probanden sowie möglicherweise relevante Laborwerte. Ziel der Studie „Catch the (puls)wave“, in deren Rahmen diese Arbeit entstanden ist, war es möglichst viele Daten gesunder Kinder zu erlangen um Referenzwerte der PWV für das Kindesalter festlegen zu können. Die Untersuchung von Kindern mit Risikofaktoren war nicht Hauptzielsetzung der Studie. Um möglichst viele Teilnehmer gewinnen zu können, wurden die Messungen an Schulen durchgeführt, was das Bestimmen von Labordaten annähernd unmöglich macht. Zudem war es wiederum kein Ziel der primären Studie, zu untersuchen welche Laborparameter die PWV im Kindesalter beeinflussen.

Die Pulswellenmessung wurde zudem bei unseren Probanden nur einmalig durchgeführt. So erlaubt das Studiendesign nicht, Aussagen über den zeitlichen Verlauf der Entwicklung von Gefäßveränderungen zu machen. Prospektive Studien sind nötig, um die Pathophysiologie hinter den Gefäßveränderungen untersuchen zu können. Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit zur Risikoeinschätzung bei Kindern ist zudem limitiert durch die Tatsache, dass es noch keine altersgerechten Normwerte gibt. Bisherige Studien wurden mit verschiedenen Messmethoden, unterschiedlich alten Probanden und Probanden diverser Abstammungen durchgeführt. Weitere große Studien bei gesunden Kindern sind unumgänglich bevor Schlussfolgerungen über die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und deren kardiovaskuläre Folgen gemacht werden können.

### 4.3 Schlussfolgerung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für den größten Teil der Gesamtmortalität und Morbidität in der Bevölkerung verantwortlich. Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen der Prävention dieser Erkrankungen haben große Bedeutung für die individuelle Risikoabschätzung und langfristig auch für die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen. Mit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit und der Pulswellenanalyse steht ein einfaches Instrument zur Verfügung, das eine Beurteilung subklinischer Gefäßveränderungen ermöglicht. In den letzten Jahren erlangte die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos zunehmend an Bedeutung. Die Prävalenz von Risikofaktoren, die mit der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen vergesellschaftet sind, wie Adipositas, Diabetes, Dyslipidämien und Bluthochdruck steigt aktuell auch bei Kindern zunehmend an. Da erste Veränderungen der Gefäße nicht erst bei Erwachsenen auftreten, sondern auch bei Kindern zu beobachten sind, ist eine frühzeitige Erkennung dieser Veränderungen wichtig. Damit die Pulswellenanalyse den Einzug in die Präventionsmedizin bei Kindern findet, sollte neben der Erfassung von Normwerten für die gängigen Geräte auch eine Standardisierung der Messmethodik erfolgen, um Ergebnisse vergleichbar zu machen.

Im Zuge dieser Arbeit wurde bei Kindern die Pulswellengeschwindigkeit mittels Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup>, einem neuen oszillometrischen Messgerät, gemessen. Es wurde untersucht, ob bei Kindern mit speziellen kardiovaskulären Risikofaktoren Veränderungen der Gefäßsteifigkeit detektiert werden können. Validierungsstudien für den Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> bei Kindern gibt es derzeit noch nicht. Altersgerechte Normwerte für Kinder, gemessen mit dem Mobil-O-Graph NG<sup>®</sup> werden derzeit im Rahmen des Projektes „Catch the (pulse)wave“ erhoben. Wenn solche Studien folgen, steht mit diesem Gerät ein einfaches Instrument zur Verfügung, das eine Risikoabschätzung, vor allem bei Kindern mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Folgeschäden, ermöglicht. Eine verbesserte Risikostratifizierung erlaubt es bei betroffenen Kindern frühzeitig zu intervenieren, sei es mit Lifestyle-Management, Gewichtsreduktion oder auch medikamentöser Therapie. Aller Voraussicht nach kann damit einem Fortschreiten der arteriellen Gefäßversteifung entgegengewirkt werden. Am Schluss bleiben noch einige Fragen ungeklärt. Es gibt noch keine eindeutige Studienlage darüber, ob eine Senkung der Gefäßsteifigkeit, unabhängig von einer Veränderung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Auch die Frage, ob die arterielle Gefäßsteifigkeit alleine ein Behandlungsziel darstellt bleibt somit noch offen.

# 5 Zusammenfassung

## Hintergrund und Motivation

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen nach WHO die führende Todesursache in den Industriestaaten dar. Durch einen veränderten Lebensstil steigt bereits bei Kindern die Prävalenz von Adipositas, Diabetes, Hypertonie und Dyslipidämie - Risikofaktoren, die das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in frühen Jahren erhöhen. Früherkennungs- und Präventionsmaßnahmen, die das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen verhindern können, gewinnen demnach nicht nur bei Erwachsenen sondern auch bei Kindern zunehmend an Bedeutung. Die arterielle Gefäßsteifigkeit wurde in den letzten Jahren vermehrt untersucht, da sie einen hohen prädikativen Wert für kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Gesamtmortalität unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist. Studien haben gezeigt, dass Kinder mit bestimmten Risikofaktoren bereits im Kindesalter eine erhöhte Gefäßsteifigkeit haben bzw. sich zu Erwachsenen mit steifen Gefäßen entwickeln können.

Goldstandard zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit ist die aortale Pulswellengeschwindigkeit. Weitere Parameter der Pulswellenanalyse, wie Augmentationsindex und zentrale Blutdruckwerte, sind neben der PWV wichtige Parameter zur Beurteilung des Gefäßstatus. Mit der Pulswellenanalyse und insbesondere mit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit steht ein einfaches Instrument der Primärprävention zur Verfügung, mit dem eine erhöhte Gefäßsteifigkeit und somit kardiovaskulärer Risikofaktor detektiert werden kann und gegebenenfalls rechtzeitig Maßnahmen ergriffen werden können. Ziel der Arbeit war es die Gefäßsteifigkeitsindices von Kindern mit speziellen Risikofaktoren wie Übergewicht bzw. Adipositas, Diabetes und Dyslipidämien zu messen und mit denen gesunder Kinder zu vergleichen. Vor allem Kinder mit bereits erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil könnten von Präventionsmaßnahmen profitieren.

## Probanden und Methoden

Im Rahmen der Studie „Catch the (pulse)wave“ wurden Gefäßsteifigkeitsparameter von über 1000 Kindern untersucht. In diese Arbeit wurden die Daten von insgesamt 852 Kindern (433 w und 419 m) im Alter von 6 bis 18 Jahren eingeschlossen. Bei allen Probanden erfolgte eine einmalige nichtinvasive Pulswellenanalyse mit dem Mobil-O-Graph NG® der Firma I.E.M. Deutschland, sowie die Erhebung anthropometrischer Daten. Dieses neue Gerät misst oszillometrisch mittels Blutdruckmanschette die Oberarmpulskurven und generiert anhand einer Transferfunktion eine aortale Pulswelle. Dabei werden aortale Pulswellengeschwindigkeit, zentrale Blut- und Pulsdrücke sowie Augmentation berechnet. Auch periphere Blut- und Pulsdruckwerte wurden erfasst. Erste Validierungsstudien bei Erwachsenen zeigen eine gute Vergleichbarkeit mit allgemein gebräuchlichen, nichtinvasiven und invasiven Messverfahren. Die Daten von 633 gesunden Kindern, 31 Diabetikern, 28 Kindern mit Fettstoffwechselstörungen und 160 übergewichtigen und adipösen Probanden

wurden untersucht. Aufgrund der heterogenen Gruppengröße sowie weiteren Einflussfaktoren der arteriellen Gefäßsteifigkeit wie Alter, Geschlecht, Größe und peripher systolischer Blutdruck wurde durch „Matching“ eine Vergleichbarkeit geschaffen. Es entstanden so Gruppen, die aus Pärchen von jeweils einem gesunden Kind und einem Kind mit Risikofaktor bestanden. Die Gefäßsteifigkeitsparameter der gesunden Kinder wurden dann mittels Wilcoxon Test für verbundene Stichproben mit jenen der Risikokollektive verglichen. Ebenso wurden Korrelations- und Regressionsanalysen von Gefäßsteifigkeitsindices und anthropometrischen Daten durchgeführt.

## **Ergebnisse**

Der Vergleich von gesunden mit übergewichtigen und adipösen Kindern ergab, dass das Risikokollektiv eine signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeit (PWV), höhere peripher (pSBD) sowie zentral systolische Blutdruckwerte (zSBD), einen höheren zentralen Pulsdruck (zPD) und eine signifikant geringere Pulsdruckamplifikation hatte. Wurden nur übergewichtige Kinder (BMI > 90. Perzentile) mit gesunden verglichen, waren signifikante Unterschiede nur noch in zSBD, zPD und Pulsdruckamplifikation gegeben. Beim Vergleich mit adipösen Kindern (BMI > 97. Perzentile) war der signifikante Unterschied von PWV, pSBD, zSBD, zPD und Pulsdruckamplifikation noch stärker ausgeprägt. Somit konnte gezeigt werden, dass Adipositas bereits im Kindesalter zu steiferen Gefäßen führt.

Beim Vergleich von Diabetikern mit gesunden Probanden, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Pulswellengeschwindigkeit nachgewiesen werden. Diabetiker hatten jedoch höhere zSBD Werte, eine geringere Pulsdruckamplifikation und höhere Augmentationsindices. Bei einer Subgruppenanalyse mit Diabetikern, deren Erkrankungsdauer 6 Jahre oder mehr betrug, konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Pulswellengeschwindigkeit dargestellt werden.

Kinder mit diversen Fettstoffwechselstörungen hatten keine statistisch signifikant erhöhte Pulswellengeschwindigkeit, verglichen mit den gesunden Partnern. Auch in diesem Kollektiv waren zentral systolischer Blutdruck und zentraler Pulsdruck erhöht, die Pulsdruckamplifikation erniedrigt. Wurden ausschließlich jene Probanden mit familiärer Hypercholesterinämie mit gesunden Kindern verglichen, kamen wir zu denselben Ergebnissen.

In der Korrelationsanalyse konnte ein positiver Zusammenhang von Alter, Größe, Gewicht, BMI und Bauchumfang mit den Gefäßparametern beobachtet werden. Die stärkste Korrelation bestand zwischen Gewicht und Pulswellengeschwindigkeit. Dabei waren die Korrelationen zwischen den anthropometrischen Daten und den zentralen Blutdruckwerten stärker ausgeprägt, als jene zu den peripheren Blutdruckwerten. Des Weiteren zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen PWV und zentral systolischen Blutdruck- und Pulsdruckwerten, die Assoziation zu den peripheren Werten war schwächer ausgeprägt. In einer weiteren Untersuchung konnte ein schwacher Zusammenhang von Diabetes Erkrankungsdauer und zentralem Blutdruck nachgewiesen werden. Bei der multivariaten

Regressionsanalyse zeigte sich, dass bei gleichbleibendem Alter und Geschlecht die Größe, der BMI und der peripher systolischer Blutdruck als unabhängige Variablen die Pulswellengeschwindigkeit beeinflussen können.

### **Schlussfolgerung**

Anhand dieser Arbeit zeigte sich, dass Kinder mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren verglichen mit gesunden Kindern Unterschiede in ihren Gefäßsteifigkeitsindices aufweisen. Die Pulswellengeschwindigkeit als Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit war nur bei adipösen Kindern signifikant erhöht. Mit der Pulswellenanalyse können subklinische Gefäßveränderungen bereits im Kindesalter detektiert werden und frühzeitig Maßnahmen ergriffen werden, die dem Auftreten von kardiovaskulären Folgeerkrankungen vorbeugen. Somit steht der Präventionsmedizin ein einfaches, gut reproduzierbares Messinstrument zur Verfügung um den Gefäßstatus von Kindern zu evaluieren. Die Erfassung von Normwerten für die gängigen Geräte und die Standardisierung der Messmethodik im Kindesalter ist unumgänglich, um Ergebnisse vergleichbar zu machen. Des Weiteren bleibt bisher unklar, ob eine erhöhte Gefäßsteifigkeit alleine einen Behandlungsbedarf nach sich zieht bzw. ob eine Senkung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, unabhängig von der Veränderung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Weitere Studien auf diesem Gebiet sind nötig um den Einzug der Pulswellenanalyse in den klinischen Alltag zu etablieren.

## Literaturverzeichnis

- Aatola, H., Hutri-Kahonen, N., Juonala, M., Laitinen, T. T., Pahkala, K., Mikkilä, V., Telama, R., Koivisto, T., Lehtimäki, T., Viikari, J. S., Raitakari, O. T., & Kahonen, M. (2014). Prospective relationship of change in ideal cardiovascular health status and arterial stiffness: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Heart Assoc*, 3(2), e000532. doi: 10.1161/jaha.113.000532
- Aatola, H., Magnussen, C. G., Koivisto, T., Hutri-Kahonen, N., Juonala, M., Viikari, J. S., Lehtimäki, T., Raitakari, O. T., & Kahonen, M. (2013). Simplified definitions of elevated pediatric blood pressure and high adult arterial stiffness. *Pediatrics*, 132(1), e70-76. doi: 10.1542/peds.2012-3426
- Aggoun, Y., Bonnet, D., Sidi, D., Girardet, J. P., Brucker, E., Polak, M., Safar, M. E., & Levy, B. I. (2000). Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(9), 2070-2075.
- Ait-Oufella, H., Collin, C., Bozec, E., Laloux, B., Ong, K. T., Dufouil, C., Boutouyrie, P., & Laurent, S. (2010). Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens*, 28(11), 2336-2341. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833da2b2
- Alman, A. C., Talton, J. W., Wadwa, R. P., Urbina, E. M., Dolan, L. M., Daniels, S. R., Hamman, R. F., D'Agostino, R. B., Marcovina, S. M., Mayer-Davis, E. J., & Dabelea, D. M. (2014). Cardiovascular health in adolescents with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Pediatr Diabetes*, 15(7), 502-510. doi: 10.1111/pedi.12120
- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. (2012). Leitlinien Verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 04.10.2012 (pp. 18-20): Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes und Jugendalter.
- Ashwell, M., Gunn, P., & Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 13(3), 275-286. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x
- Avolio, A., Jones, D., & Tafazzoli-Shadpour, M. (1998). Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*, 32(1), 170-175.
- Avolio, A. P., Deng, F. Q., Li, W. Q., Luo, Y. F., Huang, Z. D., Xing, L. F., & O'Rourke, M. F. (1985). Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*, 71(2), 202-210.
- Bakris, G. L., Bank, A. J., Kass, D. A., Neutel, J. M., Preston, R. A., & Oparil, S. (2004). Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens*, 17(12 Pt 2), 23s-30s. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.022
- Baulmann, J., Mortensen, K., & Weber, T. (2010). Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. *Journal für Hypertonie*, 14(2).
- Baulmann, J., Nurnberger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksass, A., Baumgart, D., Cremerius, P., Hess, O., Mortensen, K., & Weber, T. (2010). [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 135 Suppl 1, S4-14. doi: 10.1055/s-0030-1249183
- Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Boutouyrie, P., Cameron, J., Chen, C.-H., Cruickshank, J. K., Hwang, S.-J., Lakatta, E. G., Laurent, S., Maldonado, J., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Newman, A. B., Ohishi, M., Pannier, B., Pereira, T., Vasan, R. S., Shokawa, T., Sutton-Tyrell, K., Verbeke, F., Wang, K.-L., Webb, D. J., Hansen, T. W., Zoungas, S., McEniery, C. M., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2013). 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*(0). doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Boutouyrie, P., Cameron, J., Chen, C. H., Cruickshank, J. K., Hwang, S. J., Lakatta, E. G., Laurent, S.,

- Maldonado, J., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Newman, A. B., Ohishi, M., Pannier, B., Pereira, T., Vasan, R. S., Shokawa, T., Sutton-Tyrell, K., Verbeke, F., Wang, K. L., Webb, D. J., Willum Hansen, T., Zoungas, S., McEniery, C. M., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2014). 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*, *63*(7), 636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063
- Benetos, A., Waeber, B., Izzo, J., Mitchell, G., Resnick, L., Asmar, R., & Safar, M. (2002). Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*, *15*(12), 1101-1108. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03029-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03029-7)
- Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W., Newman, W. P., 3rd, Tracy, R. E., & Wattigney, W. A. (1998). Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*, *338*(23), 1650-1656. doi: 10.1056/nejm199806043382302
- Bramwell, J. C., & Hill, A. V. (1922). VELOCITY OF TRANSMISSION OF THE PULSE-WAVE: AND ELASTICITY OF ARTERIES. *The Lancet*, *199*(5149), 891-892. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)95580-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)95580-6)
- Browning, L. M., Hsieh, S. D., & Ashwell, M. (2010). A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*, *23*(2), 247-269. doi: 10.1017/s0954422410000144
- Celik, A., Ozcetin, M., Yerli, Y., Damar, I. H., Kadi, H., Koc, F., & Ceyhan, K. (2011). Increased aortic pulse wave velocity in obese children. *Turk Kardiyol Dern Ars*, *39*(7), 557-562. doi: 10.5543/tkda.2011.01694
- Charakida, M., Jones, A., Falaschetti, E., Khan, T., Finan, N., Sattar, N., Hingorani, A., Lawlor, D. A., Smith, G. D., & Deanfield, J. E. (2012). Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol*, *60*(25), 2643-2650. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1017
- Cheng, H. M., Ye, Z. X., Chiou, K. R., Lin, S. J., & Charng, M. J. (2007). Vascular stiffness in familial hypercholesterolaemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden. *Eur J Clin Invest*, *37*(3), 197-206. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01772.x
- Chowienzyk, P. J., Watts, G. F., Cockcroft, J. R., & Ritter, J. M. (1992). Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet*, *340*(8833), 1430-1432.
- Collier, S. R., Sandberg, K., Moody, A. M., Frechette, V., Curry, C. D., Ji, H., Gowdar, R., Chaudhuri, D., & Meucci, M. (2014). Reduction of plasma aldosterone and arterial stiffness in obese pre- and stage1 hypertensive subjects after aerobic exercise. *J Hum Hypertens*. doi: 10.1038/jhh.2014.33
- Collins, R. T., Somes, G. W., & Alpert, B. S. (2008). Differences in arterial compliance among normotensive adolescent groups: Collins arterial compliance in adolescents. *Pediatric cardiology*, *29*(The Cardiac Center, 2nd Floor, Main Building, 34th Street and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA. collinsr@email.chop.edu).
- Cote, A. T., Harris, K. C., Panagiotopoulos, C., Sandor, G. G. S., & Devlin, A. M. (2013). Childhood Obesity and Cardiovascular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, *62*(15), 1309-1319. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.042>
- Cote, A. T., Phillips, A. A., Harris, K. C., Sandor, G. G., Panagiotopoulos, C., & Devlin, A. M. (2015). Obesity and arterial stiffness in children: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *35*(4), 1038-1044. doi: 10.1161/atvbaha.114.305062
- Creager, M. A., Luscher, T. F., Cosentino, F., & Beckman, J. A. (2003). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*, *108*(12), 1527-1532. doi: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32

- Cruickshank, J. K., Rezailashkajani, M., & Goudot, G. (2009). Arterial stiffness, fatness, and physical fitness: ready for intervention in childhood and across the life course? *Hypertension*, *53*(4), 602-604. doi: 10.1161/hypertensionaha.108.128033
- Currie, K. D., Thomas, S. G., & Goodman, J. M. (2009). Effects of short-term endurance exercise training on vascular function in young males. *Eur J Appl Physiol*, *107*(2), 211-218. doi: 10.1007/s00421-009-1116-4
- Dabelea, D., Talton, J. W., D'Agostino, R., Jr., Wadwa, R. P., Urbina, E. M., Dolan, L. M., Daniels, S. R., Marcovina, S. M., & Hamman, R. F. (2013). Cardiovascular risk factors are associated with increased arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*, *36*(12), 3938-3943. doi: 10.2337/dc13-0851
- Dangardt, F., Osika, W., Volkmann, R., Gan, L. M., & Friberg, P. (2008). Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. *Clin Physiol Funct Imaging*, *28*(5), 287-293. doi: 10.1111/j.1475-097X.2008.00806.x
- Dengo, A. L., Dennis, E. A., Orr, J. S., Marinik, E. L., Ehrlich, E., Davy, B. M., & Davy, K. P. (2010). Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*, *55*(4), 855-861. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.147850
- Dietz, W. H., & Bellizzi, M. C. (1999). Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr*, *70*(1), 123s-125s.
- Duprez, D. A., Somasundaram, P. E., Sigurdsson, G., Hoke, L., Florea, N., & Cohn, J. N. (2005). Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens*, *19*(7), 515-519. doi: 10.1038/sj.jhh.1001860
- Edwards, N. M., Daniels, S. R., Claytor, R. P., Khoury, P. R., Dolan, L. M., Kimball, T. R., & Urbina, E. M. (2012). Physical activity is independently associated with multiple measures of arterial stiffness in adolescents and young adults. *Metabolism*, *61*(6), 869-872. doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.016
- Ehehalt, S., Blumenstock, G., Willasch, A. M., Hub, R., Ranke, M. B., & Neu, A. (2008). Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med*, *25*(6), 755-757. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02450.x
- Elmenhorst, J., Hulpke-Wette, M., Barta, C., Dalla Pozza, R., Springer, S., & Oberhoffer, R. (2015). Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*, *238*(1), 9-16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.005
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, L., & Blood, I. (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, *128* Suppl 5, S213-256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C
- Farpour-Lambert, N. J., Aggoun, Y., Marchand, L. M., Martin, X. E., Herrmann, F. R., & Beghetti, M. (2009). Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol*, *54*(25), 2396-2406. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.030
- Faxon, D. P., Fuster, V., Libby, P., Beckman, J. A., Hiatt, W. R., Thompson, R. W., Topper, J. N., Annex, B. H., Rundback, J. H., Fabunmi, R. P., Robertson, R. M., Loscalzo, J., & American Heart, A. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*, *109*(21), 2617-2625. doi: 10.1161/01.cir.0000128520.37674.ef
- Franklin, S. S., Khan, S. A., Wong, N. D., Larson, M. G., & Levy, D. (1999). Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*, *100*(4), 354-360.
- Franklin, S. S., Larson, M. G., Khan, S. A., Wong, N. D., Leip, E. P., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, *103*(9), 1245-1249.
- Franssen, P. M., & Imholz, B. P. (2010). Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*, *15*(4), 229-231.

- Giannattasio, C., & Mancia, G. (2002). Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens*, *20*(10), 1889-1899.
- Giannattasio, C., Mangoni, A. A., Failla, M., Carugo, S., Stella, M. L., Stefanoni, P., Grassi, G., Vergani, C., & Mancia, G. (1996). Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, *124*(2), 249-260.
- Gotschy, A., Bauer, E., Schrod, C., Lykowsky, G., Ye, Y. X., Rommel, E., Jakob, P. M., Bauer, W. R., & Herold, V. (2013). Local Arterial Stiffening Assessed by MRI Precedes Atherosclerotic Plaque Formation. *Circ Cardiovasc Imaging*. doi: 10.1161/circimaging.113.000611
- Guerin, A. P., Blacher, J., Pannier, B., Marchais, S. J., Safar, M. E., & London, G. M. (2001). Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*, *103*(7), 987-992.
- Gungor, N., Thompson, T., Sutton-Tyrrell, K., Janosky, J., & Arslanian, S. (2005). Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *28*(5), 1219-1221.
- Hager, A., Wühl, E., Bönner, G., Hulpke-Wette, M., Läer, S., & Weil, J. (2013). S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie from <http://www.kinderkardiologie.org/Leitlinien/LL%20Arterielle%20Hypertonie.pdf>
- Haller, M. J., Samyn, M., Nichols, W. W., Brusko, T., Wasserfall, C., Schwartz, R. F., Atkinson, M., Shuster, J. J., Pierce, G. L., & Silverstein, J. H. (2004). Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *27*(12), 2911-2917.
- Hametner, B., Wassertheurer, S., Kropf, J., Mayer, C., Eber, B., & Weber, T. (2013). Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit*. doi: 10.1097/MBP.0b013e3283614168
- Heilman, K., Zilmer, M., Zilmer, K., Lintrop, M., Kampus, P., Kals, J., & Tillmann, V. (2009). Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, *84*(2), 168-173. doi: 10.1016/j.diabres.2009.01.014
- Herold, G., & Mitarbeiter. (2012). *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd.
- Holterhus, P., Beyer, P., Bürger-Büsing, J., Danne, T., Etspüler, J., Heidtmann, B., Holl, R., Karges, B., Kiess, W., Knerr, I., Kordonouri, O., Lange, K., Lepler, R., Marg, W., Näke, A., Neu, A., Petersen, M., Podeswik, A., von Sengbusch, S., Stachow, R., Wagner, V., & Ziegler, R. (2009). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. In T. Haag & M. Kellerer (Eds.), (pp. 50). Mainz: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)/DiabetesDE.
- Illyés, M., Weber, T., Eber, R., Zweiker, R., Horn, S., Sock, S., Grüner, P., Fiohler, M., Mayer, G., Eisserer, G., & Magometschnigg, D. (2008). Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie - Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen. *Journal für Hypertonie*, *12*(1).
- Im, J. A., Lee, J. W., Shim, J. Y., Lee, H. R., & Lee, D. C. (2007). Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents. *J Pediatr*, *150*(3), 247-251. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.038
- Kaess, B. M., Rong, J., Larson, M. G., Hamburg, N. M., Vita, J. A., Levy, D., Benjamin, E. J., Vasan, R. S., & Mitchell, G. F. (2012). Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*, *308*(9), 875-881. doi: 10.1001/2012.jama.10503
- Kim, E. J., Park, C. G., Park, J. S., Suh, S. Y., Choi, C. U., Kim, J. W., Kim, S. H., Lim, H. E., Rha, S. W., Seo, H. S., & Oh, D. J. (2007). Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *J Hum Hypertens*, *21*(2), 141-148. doi: 10.1038/sj.jhh.1002120
- King, S. G., Ahuja, K. D., Wass, J., Shing, C. M., Adams, M. J., Davies, J. E., Sharman, J. E., & Williams, A. D. (2013). Effect of whole-body mild-cold exposure on arterial stiffness and central

- haemodynamics: a randomised, cross-over trial in healthy men and women. *Eur J Appl Physiol*, 113(5), 1257-1269. doi: 10.1007/s00421-012-2543-1
- Kromeyer-Hauschild, K., Neuhauser, H., Schaffrath Rosario, A., & Schienkiewitz, A. (2013). Abdominal obesity in German adolescents defined by waist-to-height ratio and its association to elevated blood pressure: the KiGGS study. *Obes Facts*, 6(2), 165-175. doi: 10.1159/000351066
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V., von Hippel, A., Jaeger, U., Johnsen, D., Korte, W., Menner, K., Müller, G., Müller, J. M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H. U., Zabransky, S., Zellner, K., Ziegler, A., & Hebebrand, J. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149(8), 807-818. doi: 10.1007/s001120170107
- Kurth, B. M., & Schaffrath Rosario, A. (2007). [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50(5-6), 736-743. doi: 10.1007/s00103-007-0235-5
- Lacolley, P., Challande, P., Osborne-Pellegrin, M., & Regnault, V. (2009). Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res*, 81(4), 637-648. doi: 10.1093/cvr/cvn353
- Lakatta, E. G. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*, 107(3), 490-497.
- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P., & Benetos, A. (2001). Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241.
- Laurent, S., Boutouyrie, P., & Lacolley, P. (2005). Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*, 45(6), 1050-1055. doi: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., Struijker-Boudier, H., & European Network for Non-invasive Investigation of Large, A. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27(21), 2588-2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254
- Lee, J. W., Lee, D. C., Im, J. A., Shim, J. Y., Kim, S. M., & Lee, H. R. (2007). Insulin resistance is associated with arterial stiffness independent of obesity in male adolescents. *Hypertens Res*, 30(1), 5-11. doi: 10.1291/hypres.30.5
- Lehmann, E. D., Gosling, R. G., & Sonksen, P. H. (1992). Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med*, 9(2), 114-119.
- Lehmann, E. D., Hopkins, K. D., & Gosling, R. G. (1993). Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol*, 19(9), 683-710.
- Lehmann, E. D., Watts, G. F., Fatemi-Langroudi, B., & Gosling, R. G. (1992). Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clinical Science*, 83(6), 717-721.
- Lemogoum, D., Flores, G., Van den Abeele, W., Ciarka, A., Leeman, M., Degaute, J. P., van de Borne, P., & Van Bortel, L. (2004). Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens*, 22(3), 511-517.
- Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (2004). Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the bogalusa heart study. *Hypertension*, 43(Tulane Center for Cardiovascular Health, 1440 Canal Street, Suite 1829, New Orleans, LA 70112, USA. berenson@tulane.edu).
- Llaurado, G., Ceperuelo-Mallafre, V., Vilardell, C., Simo, R., Freixenet, N., Vendrell, J., & Gonzalez-Clemente, J. M. (2012). Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without

- cardiovascular disease: a potential role of low-grade inflammation. *Diabetes Care*, 35(5), 1083-1089. doi: 10.2337/dc11-1475
- Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., Greenlund, K., Daniels, S., Nichol, G., Tomaselli, G. F., Arnett, D. K., Fonarow, G. C., Ho, P. M., Lauer, M. S., Masoudi, F. A., Robertson, R. M., Roger, V., Schwamm, L. H., Sorlie, P., Yancy, C. W., Rosamond, W. D., American Heart Association Strategic Planning Task, F., & Statistics, C. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121(4), 586-613. doi: 10.1161/circulationaha.109.192703
- London, G. M., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A. P., Marchais, S. J., & Safar, M. E. (2001). Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*, 38(3), 434-438.
- London, G. M., Marchais, S. J., Guerin, A. P., Metivier, F., & Pannier, B. (1993). Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. *Kidney Int Suppl*, 41, S42-49.
- Lurbe, E., Torro, I., Garcia-Vicent, C., Alvarez, J., Fernandez-Fornos, J. A., & Redon, J. (2012). Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension*, 60(2), 550-555. doi: 10.1161/hypertensionaha.112.194746
- Lydakis, C., Stefanaki, E., Stefanaki, S., Thalassinos, E., Kavousanaki, M., & Lydaki, D. (2012). Correlation of blood pressure, obesity, and adherence to the Mediterranean diet with indices of arterial stiffness in children. *Eur J Pediatr*, 171(9), 1373-1382. doi: 10.1007/s00431-012-1735-3
- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., Boudier, H. A., Zanchetti, A., Vahanian, A., Camm, J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellemans, I., Kristensen, S. D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J. L., Erdine, S., Kiowski, W., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Lindholm, L. H., Viigimaa, M., Adamopoulos, S., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Bertomeu, V., Clement, D., Erdine, S., Farsang, C., Gaita, D., Lip, G., Mallion, J. M., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., O'Brien, E., Ponikowski, P., Redon, J., Ruschitzka, F., Tamargo, J., van Zwieten, P., Waeber, B., Williams, B., Management of Arterial Hypertension of the European Society of, H., & European Society of, C. (2007). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 25(6), 1105-1187. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., & Zannad, F. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 31(7), 1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- McCarthy, H. D., & Ashwell, M. (2006). A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message--'keep your waist circumference to less than half your height'. *Int J Obes (Lond)*, 30(6), 988-992. doi: 10.1038/sj.ijo.0803226
- McEnery, C. M., Wallace, S., Mackenzie, I. S., McDonnell, B., Yasmin, Newby, D. E., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2006). Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*, 48(4), 602-608. doi: 10.1161/01.HYP.0000239206.64270.5f
- McEnery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., Cockcroft, J. R., & Investigators, A. (2005). Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave

- velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*, 46(9), 1753-1760. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.037
- McEniery, C. M., Yasmin, Wallace, S., Maki-Petaja, K., McDonnell, B., Sharman, J. E., Retallick, C., Franklin, S. S., Brown, M. J., Lloyd, R. C., Cockcroft, J. R., Wilkinson, I. B., & Investigators, E. S. (2005). Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*, 46(1), 221-226. doi: 10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0
- McGill, H. C., Jr., & McMahan, C. A. (1998). Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol*, 82(10B), 30T-36T.
- McGill, H. C., Jr., McMahan, C. A., Zieske, A. W., Sloop, G. D., Walcott, J. V., Troxclair, D. A., Malcom, G. T., Tracy, R. E., Oalman, M. C., & Strong, J. P. (2000). Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(8), 1998-2004.
- McGill, H. C., Jr., McMahan, C. A., Zieske, A. W., Tracy, R. E., Malcom, G. T., Herderick, E. E., & Strong, J. P. (2000). Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*, 102(4), 374-379.
- Mensink, G. B., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 786-794. doi: 10.1007/s00103-012-1656-3
- Micozzi, M. S., Albanes, D., Jones, D. Y., & Chumlea, W. C. (1986). Correlations of body mass indices with weight, stature, and body composition in men and women in NHANES I and II. *Am J Clin Nutr*, 44(6), 725-731.
- Mitchell, G. F., Hwang, S. J., Vasan, R. S., Larson, M. G., Pencina, M. J., Hamburg, N. M., Vita, J. A., Levy, D., & Benjamin, E. J. (2010). Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 121(4), 505-511. doi: 10.1161/circulationaha.109.886655
- Montero, D., Roberts, C. K., & Vinet, A. (2014). Effect of aerobic exercise training on arterial stiffness in obese populations : a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 44(6), 833-843. doi: 10.1007/s40279-014-0165-y
- Mourad, J. J., Girerd, X., Boutouyrie, P., Laurent, S., Safar, M., & London, G. (1997). Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension*, 30(6), 1425-1430.
- Najjar, S. S., Scuteri, A., Shetty, V., Wright, J. G., Muller, D. C., Fleg, J. L., Spurgeon, H. P., Ferrucci, L., & Lakatta, E. G. (2008). Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*, 51(14), 1377-1383. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.065
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. (2015). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance *Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)
- Copyright (c) 2015 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.
- Neuhauser, H., Schienkiewitz, A., Schaffrath Rosario, A., Dortschy, R., & Kurth, B.-M. (2011). *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) 2003 – 2006*.
- Niboshi, A., Hamaoka, K., Sakata, K., & Inoue, F. (2006). Characteristics of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese children. *Eur J Pediatr*, 165(9), 625-629. doi: 10.1007/s00431-006-0135-y
- Nichols, W. W., & Singh, B. M. (2002). Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*, 17(5), 543-551.
- Nordstrand, N., Gjevestad, E., Hertel, J. K., Johnson, L. K., Saltvedt, E., Roislien, J., & Hjelmessaeth, J. (2013). Arterial stiffness, lifestyle intervention and a low-calorie diet in morbidly obese

- patients-a nonrandomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*, 21(4), 690-697. doi: 10.1002/oby.20099
- Nunez, F., Martinez-Costa, C., Sanchez-Zahonero, J., Morata, J., Chorro, F. J., & Brines, J. (2010). Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol*, 63(11), 1253-1260.
- O'Rourke, M. F. (1976). Pulsatile arterial haemodynamics in hypertension. *Aust N Z J Med*, 6 suppl 2, 40-48.
- O'Rourke, M. F. (2007). Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med*, 12(4), 329-341. doi: 10.1177/1358863x07083392
- O'Rourke, M. F., Nichols, W. W., & Safar, M. E. (2004). Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens*, 22(8), 1633-1634; author reply 1634.
- O'Rourke, M. F., & Safar, M. E. (2005). Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*, 46(1), 200-204. doi: 10.1161/01.hyp.0000168052.00426.65
- Ohtsuka, S., Kakihana, M., Watanabe, H., & Sugishita, Y. (1994). Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol*, 24(5), 1406-1414.
- Ong, K. T., Delorme, S., Pannier, B., Safar, M. E., Benetos, A., Laurent, S., & Boutouyrie, P. (2011). Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*, 29(6), 1034-1042. doi: 10.1097/HJH.0b013e328346a583
- Palombo, C., Kozakova, M., Morizzo, C., Gnesi, L., Barsotti, M. C., Spontoni, P., Massart, F., Salvi, P., Balbarini, A., Saggese, G., Di Stefano, R., & Federico, G. (2011). Circulating endothelial progenitor cells and large artery structure and function in young subjects with uncomplicated type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 10, 88. doi: 10.1186/1475-2840-10-88
- Pandit, D., Kinare, A., Chiplonkar, S., Khadilkar, A., & Khadilkar, V. (2011). Carotid arterial stiffness in overweight and obese Indian children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 24(1-2), 97-102.
- Pannier, B. M., Avolio, A. P., Hoeks, A., Mancia, G., & Takazawa, K. (2002). Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens*, 15(8), 743-753.
- Papaoiannou, T. G., Argyris, A., Protogerou, A. D., Vrachatis, D., Nasothimiou, E. G., Sfikakis, P. P., Stergiou, G. S., & Stefanadis, C. I. (2013). Non-invasive 24hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: The first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol*. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.079
- Pase, M. P., Grima, N. A., & Sarris, J. (2011). The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 93(2), 446-454. doi: 10.3945/ajcn.110.002725
- Pierce, G. L., Zhu, H., Darracott, K., Edet, I., Bhagatwala, J., Huang, Y., & Dong, Y. (2013). Arterial stiffness and pulse-pressure amplification in overweight/obese African-American adolescents: relation with higher systolic and pulse pressure. *Am J Hypertens*, 26(1), 20-26. doi: 10.1093/ajh/hps014
- Pietrobelli, A., Faith, M. S., Allison, D. B., Gallagher, D., Chiumello, G., & Heymsfield, S. B. (1998). Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr*, 132(2), 204-210.
- Pitsavos, C., Toutouzas, K., Dernellis, J., Skoumas, J., Skoumbourdis, E., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. (1998). Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J*, 135(4), 604-608.
- Poskitt, E. M. (1995). Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr*, 84(8), 961-963.
- Riggio, S., Mandraffino, G., Sardo, M. A., Iudicello, R., Camarda, N., Imbalzano, E., Alibrandi, A., Saitta, C., Carerj, S., Arrigo, T., & Saitta, A. (2010). Pulse wave velocity and augmentation index, but

- not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*, 40(3), 250-257. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02260.x
- Rizos, E. C., Agouridis, A. P., & Elisaf, M. S. (2010). The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*, 8(5), 638-644.
- Roman, M. J., Devereux, R. B., Kizer, J. R., Lee, E. T., Galloway, J. M., Ali, T., Umans, J. G., & Howard, B. V. (2007). Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 50(1), 197-203. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.089078
- Rosario, A. S., Kurth, B. M., Stolzenberg, H., Ellert, U., & Neuhauser, H. (2010). Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). *Eur J Clin Nutr*, 64(4), 341-349. doi: 10.1038/ejcn.2010.8
- Rosenbauer, J., Icks, A., & Giani, G. (2002). Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15(9), 1497-1504.
- Rossi, P., Frances, Y., Kingwell, B. A., & Ahimastos, A. A. (2011). Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens*, 29(6), 1023-1033. doi: 10.1097/HJH.0b013e328344da5e
- Safar, M. E., Blacher, J., & Jankowski, P. (2011). Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—Is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*, 218(2), 263-271. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.039>
- Sakuragi, S., Abhayaratna, K., Gravenmaker, K. J., O'Reilly, C., Srikusalanukul, W., Budge, M. M., Telford, R. D., & Abhayaratna, W. P. (2009). Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study. *Hypertension*, 53(4), 611-616. doi: 10.1161/hypertensionaha.108.123364
- Salvi, P. (2012). *Pulse Waves* (N. Abbondanza, Trans. Vol. 1).
- Salvi, P., Bellasi, A., & Di Iorio, B. (2013). Does it make sense to measure only the brachial blood pressure? *Blood Purif*, 36(1), 21-25. doi: 10.1159/000350581
- Sehestedt, T., Jeppesen, J., Hansen, T. W., Wachtell, K., Ibsen, H., Torp-Pedersen, C., Hildebrandt, P., & Olsen, M. H. (2010). Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*, 31(7), 883-891. doi: 10.1093/eurheartj/ehp546
- Shahin, Y., Khan, J. A., & Chetter, I. (2012). Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*, 221(1), 18-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005
- Short, K. R., Blackett, P. R., Gardner, A. W., & Copeland, K. C. (2009). Vascular health in children and adolescents: effects of obesity and diabetes. *Vasc Health Risk Manag*, 5, 973-990.
- Smulyan, H., Marchais, S. J., Pannier, B., Guerin, A. P., Safar, M. E., & London, G. M. (1998). Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol*, 31(5), 1103-1109.
- Stakos, D. A., Schuster, D. P., Sparks, E. A., Wooley, C. F., Osei, K., & Boudoulas, H. (2005). Cardiovascular effects of type 1 diabetes mellitus in children. *Angiology*, 56(3), 311-317.
- Stary, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S., Guyton, J. R., Insull, W., Jr., Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., & Wissler, R. W. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*, 14(5), 840-856.
- Statistisches Bundesamt. (2010) Gesundheit Krankheitskosten. Vol. 12, 7.2 2002-2008 (pp. 13).
- Statistisches Bundesamt. (2013) Gesundheit Todesursachen in Deutschland. Vol. 12, 4. Gesundheit Todesursachen in Deutschland (pp. 3,10).
- Stoner, L., Young, J. M., & Fryer, S. (2012). Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. *Int J Vasc Med*, 2012, 903107. doi: 10.1155/2012/903107
- Strong, J. P., Malcom, G. T., McMahan, C. A., Tracy, R. E., Newman, W. P., 3rd, Herderick, E. E., & Cornhill, J. F. (1999). Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young

- adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*, 281(8), 727-735.
- Symposium, C. F. (1995). The Molecular Biology and Pathology of Elastic Tissues. Symposium proceedings. Nairobi, Kenya, 1-3 November 1994. *Ciba Found Symp*, 192, 1-361.
- Takase, H., Dohi, Y., Toriyama, T., Okado, T., Tanaka, S., Sonoda, H., Sato, K., & Kimura, G. (2011). Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens*, 24(6), 667-673. doi: 10.1038/ajh.2011.19
- Tanaka, H., Dinunno, F. A., Monahan, K. D., Clevenger, C. M., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (2000). Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, 102(11), 1270-1275.
- Tanaka, H., & Safar, M. E. (2005). Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens*, 18(1), 137-144. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.07.008
- Toikka, J. O., Niemi, P., Ahotupa, M., Niinikoski, H., Viikari, J. S., Ronnema, T., Hartiala, J. J., & Raitakari, O. T. (1999). Large-artery elastic properties in young men : relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19(2), 436-441.
- Urbina, E. M., Kimball, T. R., Houry, P. R., Daniels, S. R., & Dolan, L. M. (2010). Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*, 28(8), 1692-1698. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833a6132
- Urbina, E. M., Wadwa, R. P., Davis, C., Snively, B. M., Dolan, L. M., Daniels, S. R., Hamman, R. F., & Dabelea, D. (2010). Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*, 156(5), 731-737, 737 e731. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.011
- Urbina, E. M., Williams, R. V., Alpert, B. S., Collins, R. T., Daniels, S. R., Hayman, L., Jacobson, M., Mahoney, L., Mietus-Snyder, M., Rocchini, A., Steinberger, J., McCrindle, B., American Heart Association Atherosclerosis, H., & Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the, Y. (2009). Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 54(5), 919-950. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.192639
- Vaitkevicius, P. V., Fleg, J. L., Engel, J. H., O'Connor, F. C., Wright, J. G., Lakatta, L. E., Yin, F. C., & Lakatta, E. G. (1993). Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*, 88(4 Pt 1), 1456-1462.
- Van Bortel, L. M., Duprez, D., Starmans-Kool, M. J., Safar, M. E., Giannattasio, C., Cockcroft, J., Kaiser, D. R., & Thuillez, C. (2002). Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*, 15(5), 445-452.
- Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F. U., Protogerou, A. D., Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., Weber, T., Artery, S., European Society of Hypertension Working Group on Vascular, S., Function, & European Network for Noninvasive Investigation of Large, A. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 30(3), 445-448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
- van Popele, N. M., Grobbee, D. E., Bots, M. L., Asmar, R., Topouchian, J., Reneman, R. S., Hoeks, A. P., van der Kuip, D. A., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2001). Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*, 32(2), 454-460.
- Virkola, K., Pesonen, E., Akerblom, H. K., & Siimes, M. A. (1997). Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr*, 86(11), 1203-1207.
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., O'Rourke, M. F., Safar, M. E., Baou, K., & Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 31(15), 1865-1871. doi: 10.1093/eurheartj/ehq024

- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., & Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, *55*(13), 1318-1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
- Vlahos, A. P., Naka, K. K., Bechlioulis, A., Theoharis, P., Vakalis, K., Moutzouri, E., Miltiadous, G., Michalis, L. K., Siamopoulou-Mavridou, A., Elisaf, M., & Milionis, H. J. (2014). Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol*, *35*(1), 63-70. doi: 10.1007/s00246-013-0742-0
- Wagenseil, J. E., & Mecham, R. P. (2009). Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol Rev*, *89*(3), 957-989. doi: 10.1152/physrev.00041.2008
- Wassertheurer, S., Kropf, J., Weber, T., van der Giet, M., Baulmann, J., Ammer, M., Hametner, B., Mayer, C. C., Eber, B., & Magometchnigg, D. (2010). A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*, *24*(8), 498-504. doi: 10.1038/jhh.2010.27
- Watts, K., Beye, P., Siafarikas, A., Davis, E. A., Jones, T. W., O'Driscoll, G., & Green, D. J. (2004). Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol*, *43*(10), 1823-1827. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.032
- Watts, K., Beye, P., Siafarikas, A., O'Driscoll, G., Jones, T. W., Davis, E. A., & Green, D. J. (2004). Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr*, *144*(5), 620-625. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.027>
- Weber, T. (2010). Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexionen, Pulswellengeschwindigkeit. *Journal für Hypertonie*, *14*(2).
- Weber, T., Wassertheurer, S., Rammer, M., Maurer, E., Hametner, B., Mayer, C. C., Kropf, J., & Eber, B. (2011). Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*, *58*(5), 825-832. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.176313
- Wei, W., Tolle, M., Zidek, W., & van der Giet, M. (2010). Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*, *15*(4), 225-228. doi: 10.1097/MBP.0b013e328338892f
- Weiss, W., Gohlisch, C., Harsch-Gladisch, C., Tolle, M., Zidek, W., & van der Giet, M. (2012). Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit*, *17*(3), 128-131. doi: 10.1097/MBP.0b013e328353ff63
- Wildman, R. P., Mackey, R. H., Bostom, A., Thompson, T., & Sutton-Tyrrell, K. (2003). Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*, *42*(4), 468-473. doi: 10.1161/01.hyp.0000090360.78539.cd
- Wilkinson, I., & Cockcroft, J. R. (2007). Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol*, *44*, 261-277. doi: 10.1159/000096747
- Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (1998). Cholesterol, endothelial function and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, *9*(3), 237-242.
- Wilkinson, I. B., Franklin, S. S., Hall, I. R., Tyrrell, S., & Cockcroft, J. R. (2001). Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*, *38*(6), 1461-1466.
- Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Hupperetz, P. C., van Thoor, C. J., Cockcroft, J. R., & Webb, D. J. (2001). Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol*, *530*(Pt 3), 541-550.
- Wilkinson, I. B., McEniery, C. M., & Cockcroft, J. R. (2010). Central blood pressure estimation for the masses moves a step closer. *J Hum Hypertens*, *24*(8), 495-497. doi: 10.1038/jhh.2010.47
- Wilkinson, I. B., Prasad, K., Hall, I. R., Thomas, A., MacCallum, H., Webb, D. J., Frenneaux, M. P., & Cockcroft, J. R. (2002). Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, *39*(6), 1005-1011. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01723-0
- Williams, B., Lacy, P. S., Thom, S. M., Cruickshank, K., Stanton, A., Collier, D., Hughes, A. D., Thurston, H., O'Rourke, M., Investigators, C., Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, I.,

- Committee, C. S., & Writing, C. (2006). Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, *113*(9), 1213-1225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
- Wilson, P. W. (1994). Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*, *7*(7 Pt 2), 7S-12S.
- Wilson, P. W., Bozeman, S. R., Burton, T. M., Hoaglin, D. C., Ben-Joseph, R., & Pashos, C. L. (2008). Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*, *118*(2), 124-130. doi: 10.1161/circulationaha.108.772962
- Woo, K. S., Chook, P., Yu, C. W., Sung, R. Y., Qiao, M., Leung, S. S., Lam, C. W., Metreweli, C., & Celermajer, D. S. (2004). Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*, *109*(16), 1981-1986. doi: 10.1161/01.cir.0000126599.47470.be
- Woolam, G. L., Schnur, P. L., Vallbona, C., & Hoff, H. E. (1962). The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation*, *25*, 533-539.
- Zebekakis, P. E., Nawrot, T., Thijs, L., Balkestein, E. J., van der Heijden-Spek, J., Van Bortel, L. M., Struijker-Boudier, H. A., Safar, M. E., & Staessen, J. A. (2005). Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens*, *23*(10), 1839-1846.
- Zieman, S. J., Melenovsky, V., Clattenburg, L., Corretti, M. C., Capriotti, A., Gerstenblith, G., & Kass, D. A. (2007). Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*, *25*(3), 577-583. doi: 10.1097/HJH.0b013e328013e7dd
- Zieman, S. J., Melenovsky, V., & Kass, D. A. (2005). Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *25*(5), 932-943. doi: 10.1161/01.atv.0000160548.78317.29

## **Danksagung**

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. R. Oberhoffer für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit am Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie meine Dissertation schreiben zu können. Danke, dass Sie mir stets zur Seite standen und ich mit jeder Frage zu Ihnen kommen durfte.

Ein herzlicher Dank gilt auch Frau Dr. med. Julia Elmenhorst für die Möglichkeit bei ihrem Projekt mitzuarbeiten und die unermüdliche Unterstützung und Motivation. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Birgit Böhm, Dipl.- Sprotwiss. Tobias Giegerich, Christiane Barta und Dr. Jan Müller bedanken. Es hat mir sehr viel Spaß gemacht mit euch durch das Land zu fahren und Kindern zu vermitteln, wie wichtig es ist auf seinen Körper aufzupassen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. H. Schmidt, PD Dr. med. Susanne Bechtold-Dalla Pozza, Dr. med. Regina Ensenaer, Dr. med. Stephan Springer und Dr. med. Martin Hulpke-Wette für die Möglichkeit der Datenerfassung in ihren Kliniken.

Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Familie, meinem Freund und meinen Freundinnen die mich während meines gesamten Studiums stets unterstützt haben und mich motiviert haben diese Arbeit zu verfassen und letztendlich fertigzustellen.