

Aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin  
der Ludwig-Maximilians-Universität

Abteilung für Epidemiologie im Kindes- und Jugendalter

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. Hubertus von Voss

Blutdruck-Tracking: Zusammenhang kindlicher und erwachsener Blutdruckwerte?

- Ein systematischer Review

**Dissertation**

**Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**

**An der Medizinischen Fakultät der**

**Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Vorgelegt von

Lyn Julia Kohl

aus

Aachen

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. P. Angerer  
Prof. Dr. H. Netz  
Priv. Doz. Dr. N. Weiss

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: -

Dekan: Herr Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2008

# Inhaltsverzeichnis

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>I</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
I.1	Blutdruck - Eine Einführung	6
I.2	Senkung des Blutdrucks	7
I.3	Untersuchungsansatz	8
<b>II</b>	<b>Methoden</b>	<b>10</b>
II.1	Recherche Algorithmus	10
II.2	Zielgrößen	12
II.2.1	Korrelationskoeffizient	13
II.2.2	Perzentilen	13
II.2.3	Regressionsmodelle	14
II.3	Vergleichbarkeit der Studien	14
<b>III</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>16</b>
III.1	Studienbeschreibung	16
III.1.1	Wichtige Parameter	17
III.1.1.1	Fallzahl und Follow-up-Intervall	17
III.1.1.2	Probandenalter und ethnische Herkunft	18
III.1.1.3	Loss of Follow-up	19
III.1.1.4	Messgenauigkeit	19
III.1.1.5	Risikofaktoren	20
III.1.2	André et al.	20
III.1.3	Beckett et al.	20
III.1.4	Clarke et al.	21
III.1.5	Cook et al.	21
III.1.6	Klumbiene et al.	22
III.1.7	Lambrechtsen et al.	23
III.1.8	Lattuada et al.	23
III.1.9	Rabkin et al.	24
III.1.10	Rosner et al.	24
III.1.11	Suh et al.	25
III.1.12	Wattigney et al.	25
III.1.13	Zinner et al.	26

III.2	Studiengewichtung	27
III.2.1	Gemittelte Korrelationskoeffizienten	27
III.2.2	Datenextraktion	27
III.2.3	Combined Pearson's Korrelationskoeffizient	28
<b>IV</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>30</b>
IV.1	Main Findings	30
IV.2	Relevanz des systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwertes	30
IV.3	Methodische Überlegungen	31
IV.3.1	Problematik der Beurteilung des Trackings	31
IV.3.1.1	Unterschiedliche Maßeinheiten	31
IV.3.1.2	Randgruppen tracken besser	32
IV.3.1.3	Länge des Zeitintervalls	32
IV.3.1.4	Messgenauigkeit	32
IV.3.1.5	Within-person-variability	33
IV.3.2	Kritische Beurteilung der Arbeit	33
IV.3.2.1	Gewichtung	33
IV.3.2.2	Methodisches Vorgehen	35
IV.3.3	Zukunftsperspektiven	36
<b>V</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b>	<b>37</b>
<b>VI</b>	<b><i>Literatur</i></b>	<b>39</b>
	<b><i>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</i></b>	<b>44</b>
	<b><i>Danksagung</i></b>	<b>45</b>
	<b><i>Lebenslauf</i></b>	<b>46</b>

# Abkürzungsverzeichnis

In der Arbeit verwendete Abkürzungen:

Abb.:	Abbildung
bzw.:	beziehungsweise
CVD:	cardiovascular disease (kardiovaskuläre Erkrankung)
et al.:	und andere
$f_i$ :	Follow-up-Intervall der Studie i
K4:	diastolischer Blutdruck nach Korotkoff Ton 4
K5:	diastolischer Blutdruck nach Korotkoff Ton 5
KK:	Korrelationskoeffizient
n:	Anzahl der Studien
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
$n_i$ :	Probandenzahl der Studie i
$\omega_i$ :	Gewichtung der Studie i
$r_{ges}$ :	Overall Pearson's Korrelationskoeffizient
$r_i$ :	Korrelationskoeffizient der Studie i
Tab.:	Tabelle
vgl.:	Vergleiche
WHO:	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.:	zum Beispiel

# I. Einleitung

## ***1.1 Bluthochdruck: Eine Einführung***

Im Februar 2005 veröffentlichten das European Heart Network und die British Heart Foundation eine Statistik zu Todesursachen in Europa (British Heart Foundation, 2005): Fast die Hälfte (49 Prozent) aller Todesfälle in Europa sind durch kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) bedingt.

Unter den Ursachen von CVD ist der Bluthochdruck von besonderer Bedeutung, denn er gilt als einer der Hauptrisikofaktoren (Schmailzl, 2003): 50 Prozent der kardiovaskulären Erkrankungen in Europa sind bedingt durch einen erhöhten systolischen Blutdruck (British Heart Foundation, 2005). Somit korreliert der Blutdruck des Erwachsenenalters positiv mit der Entstehung koronarer Herzerkrankung und dem Auftreten von Schlaganfällen (Stamler, 1993; Lawes, 2003).

Auch auf einer ökonomischen Ebene ist die Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen zu erkennen: Die European Heart Foundation schätzt die Kosten, die der europäischen Gesellschaft insgesamt durch kardiovaskuläre Erkrankungen entstehen, auf 169 Milliarden Euro pro Jahr. Aufgrund dieser immensen Kosten und einer sehr hohen Prävalenz gilt Bluthochdruck in Industrieländern als wichtiges öffentliches Gesundheitsproblem.

In der Framingham Offspring Studie lag die Prävalenz für Blutdruckwerte über 140/90 mmHg, was laut World Health Organisation (WHO) schon der Grenzwert zur Hypertonie ist, bei ca. 50 Prozent (Murabito, 2002). Dies ist insofern bemerkenswert, als es sich in Framingham um eine Vorstadtpopulation ohne besondere Risikogruppen handelte. Kannel et al. betonen den daraus resultierenden Bedarf an Präventionsansätzen (Kannel, 1992).

Die multifaktorielle Genese des Bluthochdrucks und die Tatsache, dass physiologischerweise verschiedene Systeme (periphere, zentrale, adrenerge, hormonale und gefäßassoziierte) den Blutdruck regulieren, erschweren die Aufdeckung der verantwortlichen Mechanismen bzw. beeinflussenden Faktoren im Einzelfall. So findet man in nur etwa 10 Prozent der Hypertoniefälle als definierte Ursache eine Grunderkrankung (sekundäre Hypertonie).

Bei der viel häufigeren, primären Hypertonie hingegen (etwa 90 Prozent aller Fälle) ist die Ursache unbekannt. Faktoren wie Nikotinabusus, Übergewicht, Stress,

Bewegungsmangel, erhöhte LDL-Cholesterinwerte, aber auch nicht beeinflussbare Faktoren wie männliches Geschlecht und hohes Alter bedingen die Entstehung eines Bluthochdrucks. Des Weiteren spielen genetische sowie endokrine Faktoren eine Rolle für die Genese des Blutdrucks (Gröchenig, 2003).

## ***1.2 Senkung des Blutdrucks***

Durch eine Senkung des Blutdrucks lässt sich das Risiko für einen Schlaganfall oder Herzinfarkt erheblich verringern: Wird der diastolische Blutdruck einer Population durchschnittlich um 10mmHg gesenkt, ist das Risiko einer koronaren Herzerkrankung dieser Population um 34% geringer (MacMahon, 1990).

Im individuellen Fall eines Patienten hat dieser, selbst wenn sein Blutdruck medikamentös im Normbereich eingestellt ist, ein - im Vergleich zu Personen, die nie an erhöhtem Blutdruck gelitten haben - immer noch erhöhtes Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen (Andersson, 1998).

Deshalb ist es von besonderer Bedeutung vor allem im Bereich der Prävention effektive Maßnahmen zu finden und somit schon die Entstehung erhöhter Blutdruckwerte zu verhindern.

Es gibt einige Studien über den zeitgleichen Zusammenhang zwischen Interventionen bzw. Faktoren in der Kindheit und den entsprechenden Blutdruckwerten: Physische Aktivität (Andersen, 2003) beeinflusst die Genese des Blutdrucks. Neben Lebensstilfaktoren können auch diätetische Maßnahmen in die Genese der Blutdruckwerte eingreifen: Die Reduktion des Körpergewichts (Whincup, 2004) und Salzaufnahme (Hofman, 1985) im Kindesalter bedingen die Höhe des Blutdrucks.

Richard Martin und George Davey Smith veröffentlichten Anfang des Jahres 2005 eine Metaanalyse zu diesem Thema. Sie analysierten die Auswirkungen des Stillens auf den kindlichen Blutdruck und kamen zu dem Ergebnis, dass bei Kindern, die im Säuglingsalter gestillt wurden, einige Jahre später niedrigere Blutdruckwerte festgestellt werden konnten (Martin, 2005). Wenn die von Smith und Martin herausgefundene blutdrucksenkende Wirkung der Muttermilch Auswirkungen bis in das Erwachsenenalter hätte, wäre diese Erkenntnis von großer Bedeutung für die Konzeption vorbeugender Maßnahmen. Eine Erhöhung der Stillraten könnte dann eine präventive Intervention darstellen.

Diese Intervention wäre der breiten Gesellschaft zugänglich, was den potentiellen Erfolg präventiver Maßnahmen erhöhen würde: Präventiv auf breiter Bevölkerungsebene zu agieren ist gesundheitsökonomisch günstiger und greift

effektiver in die Erkrankungsprävalenz einer Bevölkerung ein als die spezialisierte Therapie einzelner Hochrisikopatienten (Rose, 2001).

Stillen als präventive Maßnahme hätte den frühen Interventionszeitpunkt als Vorteil und auch, dass ein einfaches und sozioökonomisch günstiges Instrumentarium geschaffen werden könnte, das eventuell langfristig positive Effekte erzielen kann.

Um allerdings eine mögliche Korrelation zwischen Stillen und verringertem kardiovaskulären Risiko abzuschätzen, ist zunächst grundlegend zu klären, ob diese blutdrucksenkenden Effekte langfristig wirken und ein Tracking des Blutdrucks besteht: Ist es wahrscheinlich, dass Kinder mit hohen Blutdruckwerten auch im Erwachsenenalter erhöhte Blutdruckwerte aufweisen, bzw. dass Kinder mit niedrigen Werten diese auch im Alter haben?

### ***1.3 Untersuchungsansatz***

Schon vor über hundert Jahren wurde die erste wissenschaftliche Arbeit veröffentlicht, die sich am Tiermodell mit dem Thema der frühen Ursachen für spätere Bedingungen in einem Organismus beschäftigt (Spalding, 1873).

Das Gesamtkonzept von Ursachensuche in der Kindheit für später auftretende chronische Erkrankungen - Programming genannt - ist also schon alt, gewinnt aber in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. So weisen immer mehr Arbeiten auf Begriffe wie „Metabolic Imprinting“ oder „Early priming“ hin. Die Ursachensuche, die sich weiter in die Vergangenheit bis in die frühe Kindheit und Fetalzeit verlagert hat, wurde durch die wachsende Bedeutung präventiver Maßnahmen bedingt, mit der Hoffnung einen guten Ansatz zur Verringerung des Auftretens chronischer, schlecht therapierbarer Erkrankungen zu finden. So haben z.B. Barker et al. in longitudinalen Studien die Korrelation von Geburtsgewicht mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus TypII oder koronarer Herzerkrankung im Erwachsenenalter untersucht (Barker, 1996; 1999; 2002). Barker bestätigt einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter Morbidität in Bezug auf diese Erkrankungen. Auch Singhal et al. beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen Gewicht in der Kindheit und späterem Auftreten von CHD (Singhal, 2001). Lawlor et al. versuchten die Faktoren im frühen Leben aufzudecken, die den späteren Blutdruck bestimmen (Lawlor, 2005).

Diese ganzen Arbeiten haben verschiedene Messzeitpunkte und weisen eine hohe Heterogenität auf, was dazu führt, dass Schwierigkeiten hinsichtlich der Interpretation auftreten. Und die Antwort auf die Frage nach dem Zusammenhang verschiedener Parameter über einen Zeitraum und dem Sinn präventiver Interventionen bleibt letztendlich unklar.

Diese Arbeit greift gezielt den Blutdruck als Parameter auf und versucht die Heterogenität der existierenden Studien durch das Festlegen eines „summary estimate“ zu bündeln.

Tracking erlaubt die Beurteilung der Entwicklung eines bestimmten Parameters in Abhängigkeit früherer Werte. Tracking wird folglich an Hand von longitudinale Studien beurteilt und wird so zu einer geeigneten Dimension zur Beurteilung der Entwicklung von Risikofaktoren. Diese Arbeit behandelt das Thema des Blutdruck-Trackings mit Hilfe eines systematischen Reviews: Der aktuelle Wissensstand wird systematisch zusammengetragen und interpretiert.

Im Gegensatz zu narrativen Reviews, die durch die eingeschränkte Perspektive und die subjektive Wahrnehmung des Autors Verzerrungen und Meinungslastigkeit aufweisen, wird in systematischen Reviews diese Verzerrungen durch eine systematischen Literaturrecherche verringert.

Über die Relation wiederholter Blutdruckmessungen bei der gleichen Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten zueinander gibt es bereits einige Studien (vgl.Tab.1,2). Diese Studien weisen Diskrepanzen hinsichtlich des Tracking-Grades auf. Allerdings beschreiben sie alle eine Korrelation kindlicher Blutdruckwerte mit den Werten im Erwachsenenalter.

Sie werden als Grundlage dieser Arbeit verwendet und nach a priori festgelegten Eignungskriterien bewertet. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Fallzahlen, sowie der Länge der Follow-up-Intervalle werden die Studien zusammengefasst und anschließend gewichtet.

## II. Methoden

### II.1 Recherche Algorithmus

Es wurden die Datenbanken EMBASE und MEDLINE nach Studien durchsucht, die sich mit der Entwicklung des Blutdrucks im Laufe einer Biographie befassen. Hierfür wurden folgende Suchbegriffe verwendet: "blood pressure in childhood AND blood pressure in adulthood", "hypertension AND determining factors", "blood pressure in later life", "blood pressure development AND child", "blood pressure tracking", "blood pressure AND childhood AND adulthood", "Blutdruckentwicklung", "Blutdruck AND Verlaufsbeobachtung". Der Suchzeitraum umfasste den 01.05.2005 bis einschließlich den 15.07.2005. Die Suche beschränkte sich auf Studien, die zwischen dem 01.01.1976 und 15.07.2005 veröffentlicht wurden.

A priori wurden folgende Kriterien festgelegt, die von den Studien erfüllt werden müssen:

- Es müssen Studien mit menschlichen Probanden sein.
- Es müssen systolische und diastolische Blutdruckwerte zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten in mmHg angegeben sein.
- Die Blutdruckmessungen müssen mindestens zwei Jahre auseinander liegen.
- Die Studie soll auf englisch, deutsch, französisch oder spanisch verfasst sein.
- Es werden nur Originalarbeiten berücksichtigt.
- Es werden keine Daten aus der gleichen Kohorte mehrfach (durch mehrere veröffentlichte Artikel) berücksichtigt.
- Die Studie soll den natürlichen Verlauf des Blutdrucks beobachten.
- Die Probanden sollen nicht hypertensiv sein und keine antihypertensive Medikation einnehmen.
- Die Studie soll nicht vor 1976 veröffentlicht worden sein.
- Die Probanden sollen bei Studieneintritt maximal 25 Jahre alt sein.
- Die Probanden sollen bei der letzten Blutdruckmessung mindestens 10 und maximal 40 Jahre alt sein.
- Die Blutdruckmessungen sollen in körperlicher Ruhe erfolgen.

Zunächst wurden alle bei der Suche angezeigten Studien (583 Stück) dem Titel nach bewertet (vgl. Abb.1). Studien, die die festgelegten Kriterien nicht erfüllten oder

erkennbar ein anderes Thema behandelten, wurden verworfen. Von den 56 übriggebliebenen Studien wurden die Abstracts hinsichtlich der oben genannten Kriterien bearbeitet, wonach wiederum 31 Studien disqualifiziert wurden, die die Eignungskriterien nicht erfüllen (vgl. Abb. 1). Die häufigsten nicht erfüllten Kriterien bei der Analyse der Abstracts waren die festgelegten Altersgrenzen, teilweise wurden nicht beide Blutdruckwerte - die systolischen und die diastolischen - gemessen, oder die Probanden litten an einem Hypertonus, so dass nicht der natürliche Verlauf des Blutdrucks beobachtet wurde. Eine russische und eine portugiesische Arbeit wurden aufgrund ihrer Sprache nicht berücksichtigt (Klumbene, 2004; Macedo, 1994). Demnach standen noch 25 Studien zur Volltextlektüre zur Verfügung.

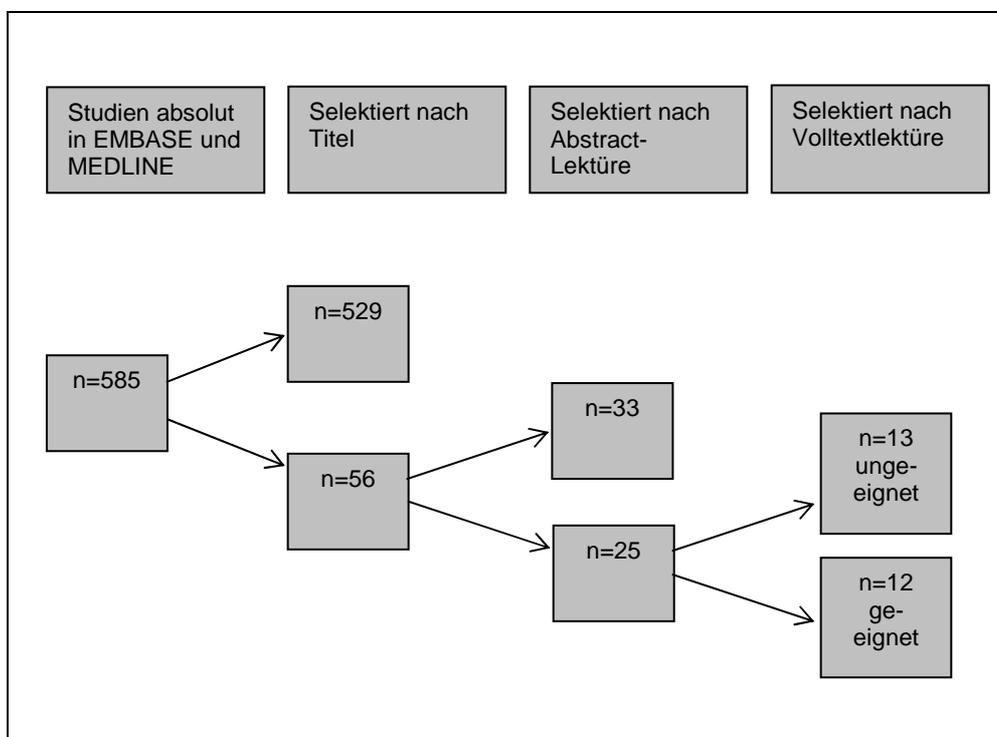


Abbildung 1: Vorgehen - Auswahl der Studien nach einzelnen Selektionsschritten.

Nach Volltextlektüre der 25 Studien haben weitere 13 Studien die Eignungskriterien aus unterschiedlichen Gründen nicht erfüllt (vgl. Abb. 1; Tab. 1). 4 Studien wurden nicht berücksichtigt, da ihre Daten aus identischen Kohorten stammen, wie von berücksichtigten Studien. Es wurde von diesen Kohorten nur jeweils die aktuellste Studie berücksichtigt (vgl. Tab. 1; nr. 1, 2, 3, 7). Weitere 3 Studien untersuchten Probanden, die teilweise antihypertensive Medikation einnahmen, wodurch der natürliche Blutdruckverlauf nicht untersucht werden konnte (vgl. Tab. 1; nr. 8, 9, 12). Ein Nichterfüllen der festgelegten Altersgrenzen konnte in 2 Studien erst nach Volltextlektüre erkannt werden (vgl. Tab. 1; nr. 4, 5).

Tabelle 1: Herausgefallene Volltextstudien und nicht erfülltes Kriterium.

Studie	Warum ungeeignet?
1. <i>Bao et al. 1994</i>	Basiert auf der gleichen Kohorte wie Wattigney et al. 1997.
2. <i>Cook et al. 1992</i>	Basiert auf der gleichen Kohorte wie Gillman et al. 1997.
3. <i>Cook et al. 1999</i>	Basiert auf der gleichen Kohorte wie Gillman et al. 1997.
4. <i>De Swiet et al. 1980</i>	Probanden waren bei der zweiten Blutdruckmessung nicht mindestens 10 Jahre alt.
5. <i>De Swiet et al. 1992</i>	Probanden waren bei der zweiten Blutdruckmessung nicht mindestens 10 Jahre alt.
6. <i>Dekkers et al. 2001</i>	Probanden wiesen alle eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen auf.
7. <i>Gillman et al. 1992</i>	Basiert auf der gleichen Kohorte wie Gillman et al. 1997.
8. <i>Higgins et al. 1980</i>	Einige Probanden nahmen antihypertensive Medikation ein.
9. <i>Nelson et al. 1992</i>	Einige Probanden (ca. 20 Prozent) nahmen antihypertensive Medikation ein.
10. <i>Parker et al. 1986</i>	Es wurden nur die diastolischen Blutdruckwerte gemessen.
11. <i>Reinken et al. 1980</i>	Blutdruckentwicklung wurde nicht individuell beurteilt, sondern nur die Kohorte insgesamt.
12. <i>Swan et al. 1998</i>	Einige Probanden (>50 Prozent) nahmen antihypertensive Medikation ein.
13. <i>Van Den Elzen et al. 2004</i>	Die Korrelation der Blutdruckwerte wurde nur in Abhängigkeit vom elterlichen Blutdruck bestimmt.

Insgesamt erfüllen 12 Studien nach Volltextlektüre alle der festgelegten Eignungskriterien und dienen als Grundlage dieser Arbeit (vgl. Abb. 1; Tab. 2).

## II.2 Indikatoren zur Beurteilung des Trackings

Die untersuchten Studien, die den Zusammenhang von Blutdruckwerten zu unterschiedlichen Zeitpunkten zueinander herausarbeiten, verwenden unterschiedliche Maßeinheiten. Um die Relationen zweier Werte zu messen, stehen der Statistik verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung (Wang, 2003):

- Korrelationskoeffizienten
- Quantil-gebundene Beurteilung
- Regressionsmodelle

Im folgenden werden diese 3 statistischen Mittel erläutert und differenziert. Das Gewicht liegt hierbei auf dem Indikator Korrelationskoeffizient, da dieser die am häufigsten gebrauchte Maßeinheit darstellt.

### **II.2.1 Korrelationskoeffizient**

Von den 12 ausgewählten Studien wurde in 11 Studien der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) errechnet (lediglich Zinner et al. berechneten den Regressionskoeffizienten). Es scheint deshalb indiziert, dass auch diese Arbeit sich auf dieses Maß bezieht, um eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erreichen.

Der Begriff Korrelation bezieht sich auf den Zusammenhang zweier Variablen. Ein Korrelationskoeffizient drückt die Stärke des linearen Zusammenhangs dieser Werte aus. Die Werte liegen in dem Bereich von -1 bis +1. Ein Korrelationskoeffizient von -1 beschreibt eine perfekte negative Korrelation, das heißt einen gegensinnigen Zusammenhang. Ein Korrelationskoeffizient von +1 beschreibt eine perfekte positive Korrelation, das heißt ein gleichsinniger Zusammenhang. In diesen beiden Fällen liegen alle Messwerte in einem zwei-dimensionalen Koordinatensystem auf einer Geraden: Diese steigt bei der positiven Korrelation und sinkt bei der negativen Korrelation. Korrelationen lassen sich grob als schwach einordnen, wenn  $r < 0,5$  ist, als mittel, wenn  $0,5 \leq r < 0,8$  ist, und als stark, wenn  $0,8 \leq r$  ist. Allerdings gilt diese Einordnung für genaue Messungen. Daher sind für ungenauere Messungen auch schon kleinere Werte von großer Bedeutung. Es gibt verschiedene Korrelationskoeffizienten. Im Zusammenhang mit metrischen Werten, wie die Blutdruckwerte, wird zumeist die Produkt-Moment-Korrelation (auch Pearson's Korrelationskoeffizient genannt) verwendet. Dieser wird mit  $r$  abgekürzt und ist dimensionslos (ILMES, 2005; Fahrmeir, 2001).

### **II.2.2 Quantil - gebunden**

Einige Studien haben zusätzlich eine Einteilung der Probanden in Quantil-gebundene Gruppen vorgenommen. Das  $p$ -Quantil einer Verteilung gibt an, welcher Wert die unteren  $p \cdot 100$  Prozent der Datenwerte von den oberen  $100 - p \cdot 100$  Prozent trennt. Wenn man z.B. das 0,05- (oder z.B. 0,65)-Quantil einer Verteilung angibt, so besagt das, dass 5 (65) Prozent aller Daten kleiner oder gleich dem betreffenden Datenwert sind und 95 (35) Prozent größer oder gleich diesem Wert. Die Probanden wurden anhand der ersten Blutdruckmessung in Quartile, Quintile bzw. Perzentile (immer

Gruppen von 20 Prozent, 25 Prozent oder 10 Prozent der Probanden) eingeteilt (Lambrechtsen, 1999; Clarke, 1978; Klumbiene, 2000). Das Tracking des Blutdrucks wurde durch das Verbleiben der Probanden innerhalb der Gruppe beurteilt.

### **II.2.3 Regressionsmodelle**

Es gibt statistische Modelle, z.B. linear regression, analysis of variance (ANOVA) (Rosner, 1977; Lattuada,1986), welche Prognosen zu Differenzen zwischen zukünftigen Werten und vorherigen Messungen erlauben.

Für den Vergleich von zwei Mittelwerten kann man den t-Test verwenden. Dieser basiert auf der Standardabweichung zwischen zwei Mittelwerten. Um allerdings mehrere Mittelwerte zu vergleichen, muss jeweils ein t-Test durchgeführt werden, was den Fehler erster Art (die Hypothese wird verworfen, obwohl sie zutrifft) extrem erhöhen würde.

ANOVA kann die Abweichung zwischen mehreren Mittelwerten berechnen und auf Signifikanz testen, ohne dabei den Fehler erster Art zu erhöhen (HyperStat, 2005).

## ***II.3 Vergleichbarkeit der Studien***

Durch unterschiedliche Studienstrukturen, wie etwa verschieden lange Follow-up Zeitintervalle und unterschiedliche Probandenzahlen, sind die Studien nicht direkt miteinander zu vergleichen. Unter Berücksichtigung dieser zwei Parameter wurde eine grobe Gewichtung vorgenommen:

Eine der zwölf Studien hat als Maßeinheit zur Beurteilung des Blutdruck-Trackings den Regressionskoeffizienten angegeben (Zinner, 1978). Diese Studie wird für die Berechnung des durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten, hier als „Combined Pearson's Korrelationskoeffizient“ ( $r_{ges}$ ) bezeichnet, nicht berücksichtigt. Für die restlichen elf Einzelstudien wurden je zwei Korrelationskoeffizienten ( $r_i$ ) berechnet: Jeweils für die systolischen und für die diastolischen Blutdruckwerte, ohne geschlechterspezifische Unterscheidung (vgl.Tab.3,4). Um den Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten ( $r_{ges}$ ) zu erhalten, wurden die elf einzelnen Studien unterschiedlich gewichtet: Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden mit einem eigens konstruierten Gewichtungsfaktor ( $\omega$ ) multipliziert und aufaddiert.

Der Overall Pearson's Korrelationskoeffizient ( $r_{ges}$ ) wurde wie folgt errechnet:

$$r_{ges} = \sum_{i=1}^m r_i * \omega_i$$

mit

$$\omega_i = \frac{n_i * f_i}{\sum_{i=1}^m n_i * f_i}$$

wobei  $r_{ges}$  = Overall Pearson's Korrelationskoeffizient  
 $m$  = Anzahl der Studien (12)  
 $r_i$  = Korrelationskoeffizient der Studie i  
 $\omega_i$  = Gewichtung der Studie i  
 $n_i$  = Probandenzahl der Studie i  
 $f_i$  = Follow-up-Intervall der Studie i

Bei der Berechnung des Gewichtungsfaktors jeder einzelnen Studie ( $\omega_i$ ) wurden zwei Variablen berücksichtigt: Die Fallzahl der Studie und die Jahre des Follow-up-Intervalls. Es wurden die beobachteten Personenjahre jeder Studie errechnet, indem jeweils die Probandenzahl ( $n_i$ ) mit der Anzahl der Follow-up Jahre ( $f_i$ ) multipliziert wurde. Folglich gilt: Je größer die Fallzahl einer Studie und je länger das Follow-up, desto höher ist die Zahl der Personenjahre. Je höher die Zahl der Personenjahre der Studie ist, desto größer ist das Gewicht des Studienergebnisses in der Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten, also der Gewichtungsfaktor ( $\omega_i$ ), denn zur Berechnung des Gewichtungsfaktors ( $\omega_i$ ) wurden die Personenjahre jeder einzelnen Studie durch die Summe der Personenjahre aller Studien dividiert. Die Variationsbreite der Probandenzahlen liegt bei den verwendeten Daten der elf untersuchten Studien zwischen 219 Personen (Suh, 1999) und 2777 Personen (André, 1986). Die Länge der Follow-up-Intervalle der elf Studien liegen zwischen 3 Jahren (Lattuada, 1986) und 20 Jahren (Klumbiene, 2000) (vgl.Tab.3,4).

### III. Ergebnis

#### III.1 Studienbeschreibung

Nach Prüfung (vgl. Kap.II) erfüllten zwölf Studien die Eignungskriterien in Bezug auf Ort der Studiendurchführung, Veröffentlichungsjahr, sowie Probandenzahl und -alter, Follow-up-Intervall und Ergebnis (Korrelationskoeffizient). Diese werden wie folgt tabellarisch zusammengefasst:

Tabelle 2: Charakteristika (Probandenzahl, Probandenalter, Follow-up-Intervall) der zwölf geeigneten Studien und Werte der jeweils ermittelten Korrelationskoeffizienten.

Studie	Ort	Probanden- zahl	Alter der Probanden 1.Messung	Max. Follow- up Intervall	Korrelationsko- effizient (KK) RRsyst	KK RRdiast
1.André, 1986	Nancy, Frankreich	2777	4-18 Jahre	5 Jahre	m: 0,33 w: 0,23	m: 0,20 w: 0,16
2.Beckett, 1991	Yellow Springs, Ohio, USA	501	13-40 Jahre	4/8/16/20/24/28 Jahre	17-20y m: 0,24 w: 0,38	m: 0,23 w: 0,13
3.Clarke, 1978	Muscatine, Iowa, USA	8909	5-18 Jahre	6 Jahre	m: 0,02 (NS) w: 0,53	m: 0,33 (NS) w: 0,15 (NS)
4.Cook, 1997	Boston, Großbritannien	339	8-12 Jahre	12 Jahre	m: 0,55 w: 0,57	m: 0,49 w: 0,47
5.Klumbiene, 2000	Kaunas, Litauen	1082	12-13 Jahre	20 Jahre	m: 0,40 w: 0,24	m: 0,14 w: 0,34
6.Lambrechtsen, 1999	Odense, Dänemark	1369	8-10 Jahre	11 Jahre	m: 0,34 w: 0,36	m: 0,22 w: 0,12
7.Lattuada, 1986	Milano, Italien	1905	14 Jahre	3 Jahre	m&w: 0,41-0,48	m&w: 0,17-0,35
8.Rabkin, 1982	Manitoba, Kanada	3983	15-64 Jahre	30 Jahre	m: 0,478	m: 0,378
9.Rosner, 1977	Vale, und Rhondda, Wales	1597	5-74 Jahre	4/13 Jahre	m: 0,582 w: 0,639	m: 0,538 w: 0,636
10.Suh, 1999	Kangwha, Korea	430	6 Jahre	11 Jahre	m: 0,41 w: 0,44	m: 0,28 w: 0,14
11.Wattigney, 1995	Bogalusa, Louisiana, USA	3524	4-17 Jahre	15 Jahre	m: schw: 0,33 weiß: 0,44 w: schw: 0,50 weiß: 0,34	m: schw: 0,10 weiß: 0,25 w: schw: 0,27 weiß: 0,18
12.Zinner, 1978	USA	484	2-14 Jahre	8 Jahre	m&w: 0,32*	m&w: 0,16*

\* = Regressionskoeffizient, daher bei der Berechnung des overall Pearson's Korrelationskoeffizienten nicht berücksichtigt. (NS) = nicht signifikant

### III.1.1 Wichtige Parameter

Alle zwölf Studien beschreiben eine Korrelation zwischen den gemessenen Blutdruckwerten, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Die Korrelationskoeffizienten reichen von 0,10 für die diastolischen Werte männlicher Probanden (Wattigney, 1995) bis zu den höchsten von Rosner et al. gemessenen Werten von 0,64 für die systolischen Werte weiblicher Probanden (Rosner, 1977). Diese Unterschiede sind neben der Qualität der Studiendurchführung auch auf unterschiedliche Studiencharakteristika zurückzuführen, die die Korrelation der Blutdruckwerte beeinflussen:

#### III.1.1.1 Fallzahl und Follow-up-Intervall

Maßgeblichen Einfluss auf das Ergebnis einer Studie hat die Probandenzahl und das Follow-up-Intervall, daher sind diese Faktoren bei dem Vergleich der Studien untereinander relevant. Studien mit großen Fallzahlen liefern mehr Daten als klein angelegte Studien und werden deshalb im Vergleich stärker gewichtet (vgl.Kap.II.3). Das Follow-up-Intervall ist bedeutend, da die Übereinstimmung zweier Werte unwahrscheinlicher wird, je mehr Zeit zwischen den Messungen liegt (vgl.Kap.IV.3.1.3): Mit längeren Follow-up-Intervallen sinken die gemessenen Korrelationskoeffizienten (Feinleib, 1969; Rosner, 1977).

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Studien und ihre Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit von der Länge des Follow-up-Intervalls aufgeführt.

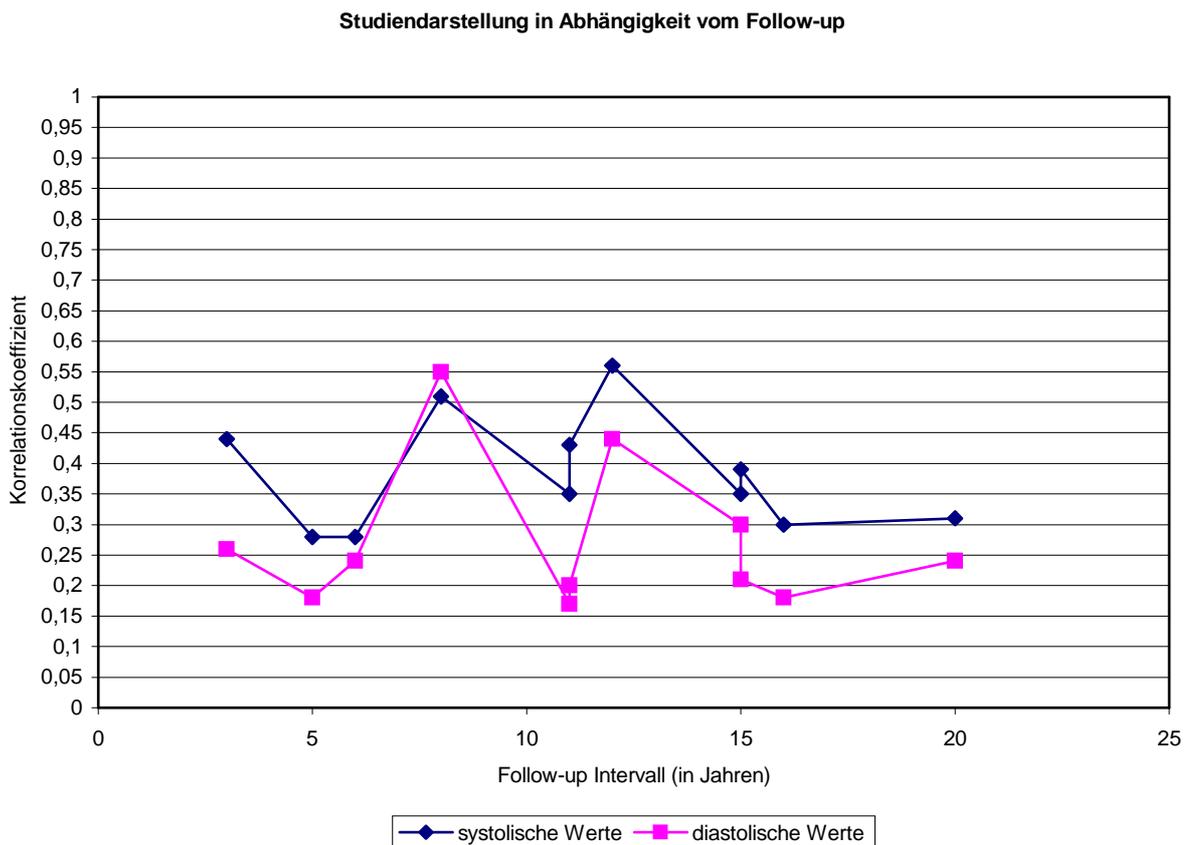
Tabelle 3: Studien und ihre Korrelationskoeffizienten nach Follow-up-Intervall

Studie	Follow-up-Intervall in Jahren	KK syst	KK diast
1. Lattuada	3	0,44	0,26
2. André	5	0,28	0,18
3. Clarke	6	0,28	0,24
4. Rosner	8	0,51	0,55
5. Lambrechtsen	11	0,35	0,17
6. Suh	11	0,43	0,20
7. Cook	12	0,56	0,44
8. Rabkin	15	0,35	0,30
9. Wattigney	15	0,39	0,21
10. Beckett	16	0,30	0,18
11. Klumbiene	20	0,31	0,24

Die Tendenz, dass eine Studie mit längerem Follow-up-Intervall ein geringeres Tracking beschreibt ist grob zu erkennen. Allerdings gibt es Studien, die trotz kurzem Follow-up einen vergleichbar niedrigen Korrelationskoeffizienten angeben (André,

1986; Clarke, 1978; Suh, 1999). Dies gilt dann sowohl für systolische als auch für diastolische Werte. Die höchsten Korrelationskoeffizienten werden ebenfalls für systolische und diastolische Werte von zwei Studien angegeben (Cook, 1997; Rosner, 1977). So erhält man im folgenden Diagramm eine für systolische und diastolische Werte ähnliche Figur.

Dies ist ein Hinweis auf den Zusammenhang von Studiendesign, methodischer Qualität und Ergebnis.



Faktoren, die innerhalb einer Studie das Ergebnis beeinflussen können (Confounder), sind bei der Bewertung der einzelnen Studienergebnisse zu beachten:

### III.1.1.2 Probandenalter und ethnische Herkunft

Von Bedeutung ist das Probandenalter, da Blutdruckschwankungen in der Jugend häufiger auftreten als im Erwachsenenalter, wodurch die Korrelation, der zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Werte, kleiner ausfallen kann. So messen Rosner et al. in ihrer Studie zum Beispiel einen Korrelationskoeffizienten der systolischen Werte bei einem Follow-up von 4 Jahren, der sich bei 5 bis 9-jährigen bei 0,56 befindet. Höher ist dieser Wert mit 0,75 in der Altersgruppe der 55 bis 59-

Jährigen (Rosner, 1977). Auch in der von Clarke et al. durchgeführten Studie zeigt sich ein altersabhängiger Unterschied der systolischen Korrelationswerte bei einem Follow-up von 2 Jahren: 6-Jährige erreichen einen Koeffizienten von 0,34, wobei sich bei 16-jährigen Probanden Werte von 0,57 errechnen ließen.

Außerdem unterscheiden sich die Korrelationswerte unterschiedlicher ethnischer Populationen, allerdings sind diese Unterschiede nicht signifikant (Wattigney, 1995).

#### III.1.1.3 Loss of Follow-up

Loss of Follow-up, das heißt die Anzahl der Personen, deren Daten nicht bis zum Studienende erhoben werden konnten, ist ein wichtiger Aspekt. Denn je nach Eigenschaften der Probanden, deren Daten nicht vollständig sind, kann das Studienergebnis verzerrt werden (attrition bias). Es ist wichtig, dass die herausgefallene Gruppe in ihrer Personenstruktur mit der verbleibenden Probandengruppe übereinstimmt. Fielen beispielsweise nur Daten von Personen heraus, deren Blutdruck bei den bisherigen Messungen unkonstant war, würden die vollständig verfügbaren Daten der verbleibenden Personen eine höhere Konstanz aufweisen, was den Korrelationskoeffizienten positiv beeinflussen würde. Dieser Korrelationskoeffizient wäre somit für die ursprünglich untersuchte Population zu hoch und nicht repräsentativ.

#### III.1.1.4 Meßgenauigkeit

Der Grad der Standardisierung der Blutdruckmessung kann die Voraussagekraft früherer Messungen beeinflussen, indem Meßungenauigkeiten vermieden oder verstärkt werden. Die Messgenauigkeit wird durch die Anzahl der Untersucher, deren technischen Fähigkeiten, Art (z.B. manuelle oder automatische Blutdruckmessung; Manschettenbreite bei nicht invasiver Blutdruckmessung) und Zustand (z.B. korrekte Eichung) der Geräte, sowie einem standardisierten Zeitpunkt (z.B. Tageszeit) oder Position des Probanden (z.B. Blutdruckmessung am rechten Arm auf Herzhöhe) bestimmt. Es gibt verschiedene Methoden zur Messung diastolischer Blutdruckwerte. Korotkoff unterteilt diese in sogenannte K4- und K5-Werte, wobei K4 den mmHg-Wert des leiser werdenden Pulsgeräusches angibt, und K5 den mmHg-Wert zu dem Zeitpunkt des völligen Verschwindens des Geräusches. International ist bislang jedoch noch keine Messnorm festgelegt worden. In dieser Arbeit werden sowohl K4- (Clarke, 1987; Suh, 1999; Wattigney, 1995) als auch K5-Werte (Cook, 1997; Lambrechtsen, 1999; Lattuada, 1986; Klumbiene, 2000) miteinberechnet. In 4 der zwölf Studien wurden keine näheren Angaben der Messung diastolischer Blutdruckwerte gemacht.

### III.1.1.5 Risikofaktoren

Des Weiteren können Risikofaktoren für die Entwicklung eines Bluthochdrucks und vor allem deren Änderung im Laufe der Studienjahre als Confounder wirken und Verzerrungen der Studienergebnisse verursachen: Gewichtsveränderungen bzw. Änderungen des BMI (body mass index), des Cholesterin-Spiegels, sowie Medikamenteneinnahme können die Korrelationswerte verzerren (Wattigney, 1995). Lifestylefaktoren wie Ernährungsgewohnheiten, Nikotinabusus, Alkoholkonsum und physische Aktivität können ebenfalls als potentielle Confounder wirken.

Um eine Einschätzung der studienspezifischen Unterschiede dieser gesamten Faktoren zu erlangen, werden diese Besonderheiten sowie die ermittelten Korrelationskoeffizienten im Folgenden für jede Studie kurz zusammengefasst (vgl.Tab.2). Aus Gründen der leichteren Zuordnung werden die Studien alphabetisch nach den Nachnamen der leitenden Wissenschaftler aufgeführt:

### **III.1.2 André, 1986**

In Nancy, Frankreich, haben André et al. in ihrer Studie „Change Of Blood Pressure Over Five Years In Childhood And Adolescence“ 2777 5 bis 18-jährige Kinder untersucht. Die Probanden wurden aus einem Sozialversicherungsregister identifiziert und unterschieden sich hinsichtlich sozio-demographischer Aspekte nicht von der Allgemeinbevölkerung Nancys. Mit einem Follow-up-Intervall von 5 Jahren wurden systolischer und diastolischer Blutdruck bestimmt. Nähere Angaben zu Meßmethode und -gerät wurden in der Arbeit nicht dokumentiert. Die Korrelationskoeffizienten reichten bei den männlichen Probanden von 0,20 für die diastolischen, bis 0,33 für die systolischen Werte. Für die weiblichen Probanden ermittelten André et al. Korrelationswerte von 0,16 für die diastolischen, bis 0,23 für die systolischen Messungen.

### **III.1.3 Beckett, 1992**

Beckett et al. veröffentlichten mit „Serial Changes in Blood Pressure from Adolescence into Adulthood“ die Daten von 501 Teilnehmern der Fels Longitudinal Study, einer Studie aus dem Südwesten von Ohio, die schon 1929 begann. Die Studienteilnehmer waren europäisch stämmig und jeweils zur Hälfte männlich und weiblich. Das Probandenalter bei Erstmessung variierte zwischen 0 und 17 Jahren, und zwischen 11 und 59 Jahren bei der letzten Messung. Die Probanden wurden in

Dreijahres-Altersgruppen unterteilt. Die Follow-up-Intervalle bewegen sich zwischen 6 und 50 Jahren. Systolischer und sowohl K4-, als auch K5-Wert des diastolischen Blutdrucks wurden durch geschultes Personal mit einem standard mercury Sphygomanometer erhoben. Die Blutdruckmanschette umschloss mindestens 1/3 des Oberarms der sitzenden Probanden. Es wurden jeweils 3 Messungen erhoben, wobei nur die Durchschnittswerte der letzten beiden Messungen zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten genutzt wurden. Die Korrelationskoeffizienten der Altersgruppe der 17 bis 20-Jährigen betragen nach einem Follow-up-Intervall von 16 Jahren für die männlichen Probanden systolisch 0,24 und diastolisch 0,23, für die weiblichen Probanden systolisch 0,38 und diastolisch 0,13.

#### **III.1.4 Clarke, 1978**

Clarke et al. führten in Iowa, USA, von 1970 bis 1976 eine großangelegte Studie, die sogenannte „Muscatine Study“, durch. Sie untersuchten durch zwei jährliche Messungen die longitudinale Entwicklung von Blutdruck und Blutlipiden an 5 bis 18-jährigen Schulkindern. Die Kinder hatten zu 96,4 Prozent weiße Hautfarbe. Den maximalen Follow-up-Zeitraum von 6 Jahren erreichten nur 820 der ursprünglich 8909 Probanden. Die Blutdruckmessungen wurden mit einem mercury Sphygomanometer aufgenommen und sowohl systolisch als auch diastolisch in mmHg angegeben, wobei die diastolischen Werte als K4 Werte gemessen wurden. Zwei Messungen erfolgten an sitzenden Probanden, bei denen die Blutdruckmanschette 2/3 des Oberarms bedeckte. Um Messfehler zu verringern und eine möglichst genormte Blutdruckerhebung zu erreichen, wurden die 4 Untersucher geschult. Die Ergebnisse waren alters- sowie geschlechtsspezifisch und reichten bei einem Follow-up-Zeitraum von 6 Jahren systolisch von 0,02 für männliche, bis 0,53 für weibliche Probanden. Diastolisch lagen die Werte männlicher Personen bei 0,33 und die der Frauen bei 0,13.

#### **III.1.5 Cook, 1997**

Gillman und Cook haben in ihrer Kohortestudie „Prediction of Young Adult Blood Pressure from Childhood Blood Pressure, Height, and Weight“ 247 Kinder im Alter von 8 bis 12 Jahren aus Boston untersucht. Nach einem Zeitintervall von acht bis zwölf Jahren standen noch 229 (93 Prozent) Probanden für die letzten Untersuchungen zur Verfügung. Es wurden innerhalb eines Jahres (1989-1990) 4 Follow-up-Untersuchungen mit jeweils 3 Blutdruckmessungen vorgenommen. Der Blutdruck wurde im Ruhezustand mit einem random-zero Sphygomanometer

bestimmt und in mmHg angegeben. Der diastolische Wert wurde in Korotkoff Phase 4 (K4) und Korotkoff Phase 5 bestimmt (K5), allerdings wurden lediglich die K5 Werte für die Berechnung des Korrelationswertes verwendet. Als mögliche Confounder wurden Geschlecht, Nikotinabusus, Alkoholkonsum, die Einnahme von Kontrazeptiva und die Familienanamnese hinsichtlich Bluthochdruck erfragt. Außerdem wurden sowohl Gewicht als auch Größe regelmäßig bei den Untersuchungen mitaufgezeichnet.

Durch die Mehrfachmessungen und das Verwenden der Mittelwerte wurde versucht, die individuellen physiologischen Blutdruckschwankungen zu beachten und auszugleichen (within-person-variability). Im Anschluss wurden die Mittelwerte der beiden Messungszeiträume miteinander verglichen, indem Cook et al. den Korrelationskoeffizienten bestimmten.

Die durch die within-person-variability berichtigten Korrelationen des Blutdrucks reichen in dieser Studie von 0,37 für den diastolischen Blutdruck bei 10 bis 18-jährigen Männern und bis zu 0,57 für den systolischen Blutdruck bei weiblichen Probanden im gleichen Alter. Für die systolischen Werte der männlichen Probanden wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,55 berechnet. Für die diastolischen Werte der weiblichen Probanden betrug der Korrelationskoeffizient 0,49.

### **III.1.6 Klumbiene, 2000**

Klumbiene et al. untersuchten 1997 in ihrer Studie „The Relationship of Childhood to Adult Blood Pressure: Longitudinal Study of Juvenile Hypertension in Lithuania“ erneut eine schon 1977 untersuchte Kohorte, die insgesamt 1082 Schulkinder im Alter zwischen 12 und 13 Jahren einschloss. Nach einem Follow-up Zeitraum von 20 Jahren wurden die Blutdruckwerte von 505 nun 32 bis 33jährigen Probanden erneut erhoben. Die Blutdruckwerte wurden mit einem standard mercury Sphygomanometer gemessen, nachdem der Proband 5 Minuten gesessen hatte. Es wurden 3 Messungen durchgeführt, deren Durchschnittswert zur Korrelationsberechnung genommen wurde, und zwar jeweils für den systolischen- und den diastolischen K5-Wert. Sowohl Gewicht als auch Größe, Pulsfrequenz und physisches Erscheinungsbild wurden bei jeder Untersuchung als ergänzende Parameter dokumentiert. Die Probanden wurden nach Rauchverhalten, physischer Aktivität und Medikamenteneinnahme befragt. Das Blutdruck-Tracking wurde zum einen anhand einer blutdruckwertgebundenen Einteilung der Probanden in Quintile und zum anderen anhand der errechneten Korrelationskoeffizienten beurteilt. Sie betragen 0,40 für die systolischen, 0,14 für die diastolischen Messungen der männlichen

Probanden. Die Werte der Probandinnen liegen für die systolischen Werte bei 0,24, für die diastolischen Messungen bei 0,34.

### **III.1.7 Lambrechtsen, 1999**

1999 erhielten die dänischen Wissenschaftler Lambrechtsen und Rasmussen et al. signifikante Blutdrucktracking-Werte in einer Studie mit einem Follow-up Zeitraum von 11 Jahren. In ihrer Kohortenstudie „Tracking and Factors Predicting Rising in „Tracking Quartile“ in Blood Pressure from Childhood to Adulthood: Odense Schoolchild Study“ untersuchten sie insgesamt 1369 Schulkinder städtischer Schulen, die bei der ersten Messung in einem Alter zwischen 8 und 10 Jahren waren und folglich 19 bis 21 Jahre bei der letzten Messung. Von den 1369 Kindern vervollständigten 1134 (84 Prozent) die Untersuchungen. Der BMI der Probanden wurde errechnet. Lambrechtsen et al. verwendeten ebenfalls ein random zero sphygomanometer zur Blutdruckwertbestimmung und verwendeten für den diastolischen Wert sowohl den K4-, als auch den K5- Wert. Als Maßeinheit benutzten Lambrechtsen und Rasmussen zum Einen die Aufteilung in Quartile. Zum Anderen errechneten sie die Korrelationskoeffizienten, die eine Variationsbreite von 0,12 (diastolischer Wert weiblicher Probandinnen) bis 0,36 (systolischer Wert weiblicher Probanden) aufwies. Die männlichen Probanden lagen mit systolischen Werten von 0,34 und diastolischen Werten von 0,22 dazwischen.

### **III.1.8 Lattuada, 1986**

Lattuada et al. konzipierten eine longitudinale Beobachtungsstudie „Blood Pressure Levels in Adolescents: The Milan Study“, in der 1905 weiße, 14jährige Schüler ab 1978 über 3 Jahre jährlich untersucht wurden. Nach einem Follow-up von 3 Jahren standen die vollständigen Daten von 1253 (66 Prozent) Personen zur Bewertung zur Verfügung. Gemessen wurde der systolische Blutdruck, der diastolische K4- und K5-Blutdruckwert, Herzfrequenz, Größe und Gewicht. Der Blutdruck wurde nach einer 10-minütigen Ruhepause mit Hilfe eines mercury Sphygomanometers zweimal gemessen. Zur Beurteilung des Zusammenhangs der gemessenen Blutdruckwerte verwendeten Lattuada et al. statistische Modelle (multiple Regressionsanalyse, ANOVA) und den Pearson's Korrelationskoeffizienten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein Tracking des Blutdrucks bei 14jährigen über einen Zeitraum von 3 Jahren vorhanden ist, allerdings bezüglich des systolischen Blutdrucks stärker als bei diastolischen Werten. Die systolischen Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,41 und 0,48 und die der diastolischen Werte zwischen 0,17 und 0,35.

### **III.1.9 Rabkin, 1982**

In ihrer auf 30 Jahre angelegten longitudinalen Kohortenstudie „Relationship of Blood Pressure in 20-39-year-old Men to Subsequent Blood Pressure and Incidence of Hypertension Over a 30-year Observation Period“ untersuchten Rabkin und Mathewson 3983 kanadische Männer, die im Pilotentraining der “Royal Canadian Air Force” aufgenommen worden waren. Zwischen 1948 und 1978 führten sie bei den größtenteils 20 bis 39jährigen Probanden (2617 Probanden, 90 Prozent) jährliche Blutdruckmessungen durch. Nähere Informationen über die Art der Messungen werden allerdings nicht angegeben. Nach der Studienlaufzeit von 30 Jahren wurde ein Loss of Follow-up von 27 Prozent (963) verzeichnet. Die Probandengruppe wurde in 5jahres-Abständen (Altersgruppe) geschichtet (20-24 Jahre, 25-29 Jahre, 30-34 Jahre, usw.) und als Maßeinheit der Pearson’s Korrelationskoeffizient bestimmt. Dieser zeigte eine höhere Tracking-Korrelation mit steigendem Alter der Probanden bei Erstmessung, und ein Sinken der Korrelation mit längerem Follow-up-Intervall. Für die 5jahres-Altersgruppe der 20 bis 24-Jährigen wurden Korrelationskoeffizienten von 0,458 für die diastolischen Werte und 0,287 für die systolischen Werte berechnet. Das Follow-up-Intervall dieser Werte betrug 5 Jahre.

### **III.1.10 Rosner, 1977**

Rosner und Hennekens veröffentlichten 1977 ihre longitudinale Kohortenstudie „Age-Specific Correlation Analysis Of Longitudinal Blood Pressure Data“, in der sie 1597 Kinder und Erwachsene (5-74 Jahre) aus zwei verschiedenen Regionen in Wales (Vale und Rhondda) hinsichtlich korrelierenden Blutdruckwerten untersuchten. Nahezu 100 Prozent der Probanden vervollständigten alle Messungen. Innerhalb der 15 (Vale) bzw. 17 (Rhondda) Studienjahre wurden die Blutdruckwerte 4mal aufgenommen mit jeweils zwei Messungen in mmHg, wobei der zweite Wert verwertet wurde. Welches Blutdruckgerät hierbei verwendet wurde, wird in dieser Studie nicht ersichtlich. Die Probanden wurden in 5jahres-Altersgruppen geschichtet (5-9 Jahre, 10-14 Jahre, 15-19 Jahre, usw.) und der Korrelationskoeffizient wurde unter Berücksichtigung der Effekte von Geschlecht und Follow-up-Zeitraum bestimmt. Es wurden auch die Korrelationskoeffizienten von Vale und Rhondda einzeln bestimmt, um einen eventuellen Effekt der unterschiedlichen geographischen Lage nachweisen zu können; die Werte zeigten allerdings keinen Unterschied.

Rosner und Hennekens kamen zu dem Ergebnis, dass die Korrelation mit steigendem Alter der Probanden zunimmt, allerdings sind die Werte in der ANOVA (Analysis of Variance, siehe II.2.3) für den systolischen Blutdruck nicht signifikant,

wohingegen mit diastolischen Werten ein signifikantes Ergebnis erreicht werden konnte. Die Korrelationskoeffizienten variierten je nach Messintervall und Probandenalter: Bei einem 4jahres-Intervall lagen die Werte für den systolischen Blutdruck bei 0,506 bis 0,565 für 5 bis 19-Jährige und bei 0,586 bis 0,760 für 20 bis 75-Jährige. Nach 8 Jahren wurden Werte von 0,435 bis 0,559 bei den 5 bis 19-Jährigen und 0,570 bis 0,737 bei den 20 bis 74-Jährigen erreicht.

### **III.1.11 Suh, 1999**

Suh und Nam konzipierten eine longitudinale Kohortenstudie: „Twelve-year Tracking of Blood Pressure in Korean School Children: the Kangwha Study“, in der sie systolische und auch diastolische Blutdruckwerte koreanischer Schulkinder von 1986 bis 1997 jährlich untersuchten und pro Untersuchung zwei Messungen durchführten. Die 430 Kinder waren zu Beginn der Studie 6 Jahre alt. 219 (51 Prozent) Probanden standen auch noch zwölf Jahre später, im Alter von 17 Jahren, für die Messungen zur Verfügung. Die Werte wurden auch hier mit einem standard mercury Sphygomanometer in mmHg gemessen, der diastolische Wert wurde als K4-Wert angegeben. Als potentielle Confounder berücksichtigten Suh und Nam die within-person-variability, indem sie Mittelwerte zweier Messungen verwerteten und das „MacMahan tracking Modell“ verwendeten. Die Korrelationskoeffizienten über die 11 Jahre variierten von 0,14 für diastolische Werte weiblicher Probandinnen bis zu 0,57 für die systolischen Werte dieser. Die Werte der männlichen Probanden lagen mit 0,41 für die systolischen und 0,28 für die diastolischen Messungen dazwischen.

### **III.1.12 Wattigney, 1995**

Im Rahmen der Bogalusa Heart Study, einer epidemiologischen Langzeituntersuchung bezüglich der frühen Genese kardiovaskulärer Erkrankungen, veröffentlichten Wattigney et al. 1997 Daten über die Entwicklung von Gewicht, Blutlipidspiegel und Blutdruck über einen Zeitraum von 15 Jahren: „The Emergence of Clinically Abnormal Levels of Cardiovascular Disease Risk Factor Variables among Young Adults“. Die Daten stehen von 1930 der ursprünglich 3086 Probanden zur Verfügung. Während des Meßzeitraums von 1988 bis 1997 reduzierte sich die Probandenzahl, größtenteils aufgrund von Krankheiten, nochmals auf 1366 5 bis 17-Jährige. Diese Studienpopulation lebte in Louisiana und bestand zu 65 Prozent aus hellhäutigen, zu 35 Prozent aus dunkelhäutigen Probanden. Bezüglich der Blutdruckwerte wurde ein Follow-up-Zeitraum von 15 Jahren eingehalten. Die Blutdruckmessungen wurden an jedem Probanden durch 3 geschulte, zufällig

zugeteilte Untersucher jeweils dreimal vorgenommen. Am sitzenden Probanden wurden bei den ersten beiden Messungen der systolische Blutdruck, sowie der diastolische K4- und K5- Wert mit Hilfe eines mercury Sphygomanometers gemessen. Die dritte Messung wurde mit Hilfe eines automatischen Blutdruckmessgerätes erhoben. Die Zuteilung von Untersuchern und Geräten wurde randomisiert. Die Probanden wurden in fünfjahres-Altersgruppen sowie bezüglich Geschlecht und Hautfarbe unterteilt. Die errechneten Korrelationskoeffizienten für den systolischen Blutdruck betragen bei den männlichen Probanden um die 0,39, bei den weiblichen Personen lagen die Werte um 0,42 (vgl.Tab.2). Die Werte der diastolischen Messungen lagen bei 0,18 für die Männer und für weibliche Probanden um 0,23.

### **III.1.13 Zinner, 1978**

In ihrer 1978 veröffentlichten Studie „Stability of Blood Pressure Rank and Urinary Kalikrein Concentration in Childhood: An Eight-Year Follow-Up“ untersuchten Zinner et al. eine U.S.-amerikanische Population, deren Blutdruck- und Urin-Kalikrein-Konzentrations- Daten schon in vorherigen Studien aufgezeichnet wurden. Von den ursprünglich 721 Probanden wurden in dieser Studie 484 erneut untersucht, von denen allerdings nur 365 (75 Prozent) alle 3 Untersuchungen vervollständigten. Die früheren Studien wurden von 1967 bis 1968 und von 1971 bis 1972 durchgeführt, so dass mit dieser 1975 durchgeführten Studie ein Follow-up-Intervall von acht Jahren erreicht wurde. Die untersuchten Kinder waren während der ersten Studie im Alter von 2 bis 14 Jahren, zu 61 Prozent schwarzer und zu 38 Prozent weißer Hautfarbe. Die Blutdruckmessungen wurden nach 5minütiger Erholpause am sitzenden Probanden mit einem automatischen Kass-Mollo-Christensen Blutdruckmessgerät erhoben. Die Werte wurden in mmHg angegeben, wobei der diastolisch Blutdruckwert als K4- und K5-Wert gemessen wurde. Die Werte wurden unterteilt nach Alter und Geschlecht angegeben. Zur Beurteilung des Trackings verwendeten Zinner et al. Regressionskoeffizienten. Diese betragen für die systolischen Werte 0,315 und für die diastolischen K4-Werte 0,155.

## **III.2 Studiengewichtung**

### **III.2.1 Gemittelte Korrelationskoeffizienten**

Zur Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten ( $r_{\text{ges}}$ ) wurden die gemittelten Korrelationskoeffizienten der elf einzelnen Studien berechnet. Es wurden in 9 Studien die einzeln angegebenen Werte für männliche und weibliche Probanden mit Berücksichtigung der jeweiligen Fallzahl gemittelt (vgl.Tab.3,4;nr.1-6, 9,10). Bei der Studie von Wattigney et al. wurden die Werte von schwarzen und weißen Probanden getrennt angegeben, so dass diese - auch mit Beachtung der jeweiligen Fallzahlen - gemittelt wurden (vgl.Tab.3,4;nr.11).

### **III.2.2 Datenextraktion**

Die Probandenzahlen, deren Daten nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden konnten (Loss of Follow-up), wurden in der Berechnung der jeweiligen Studienergebnisse nicht berücksichtigt. Somit fließen sie auch nicht in die Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten ein. Daher bestehen Differenzen bezüglich der Probandenzahlen in Tabelle 2 - welche die ursprüngliche Probandenzahl der einzelnen Studienkohorten angibt - und Tabellen 3 und 4 - welche die Fallzahlen zur Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten angeben (André, 1986; Cook, 1997; Klumbiene, 2000; Lambrechtsen, 1999; Lattuada, 1986; Suh, 1999).

Außerdem wurden aufgrund der a priori festgelegten Eignungskriterien bezüglich des Probandenalters (vgl.Kap.II.1) aus 5 der 11 Studien nur bestimmte Daten berücksichtigt (Beckett, 1992; Clarke, 1978; Rabkin, 1982; Rosner, 1977; Wattigney, 1995):

Bei Beckett et al. wurden nur die Werte der 13 bis 24-jährigen Probanden für den gemittelten Korrelationskoeffizienten verwendet, da die restlichen Personen bei Studieneintritt älter als 25 Jahre (25-36 Jahre) waren und somit durch die à priori aufgestellten Kriterien (vgl.Kap.II.1) herausfielen. Dadurch hat sich die Probandenzahl dieser Studie für diesen Review von den 501 teilnehmenden Probanden auf 417 bzw. 403 verringert. Des Weiteren ist hier auf die unterschiedliche Probandenzahl bezüglich systolischer und diastolischer Blutdruckmessungen zu achten: Während für die Berechnung des systolischen Korrelationskoeffizienten die Werte von 417 Personen verwendet wurden, standen für den diastolischen Korrelationskoeffizienten nur die Werte von 403 Probanden zur Verfügung (vgl.Tab.3,4).

In ihrer ursprünglich 8909 Probanden umfassenden Studie verwendeten Clarke et al. hinsichtlich eines 6-jährigen Follow-up-Intervalls die Werte von nur 816 Probanden. Auf diese Fallzahl bezieht sich die Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten.

Rabkin et al. untersuchten insgesamt 3983 männliche Probanden, von denen nur die Werte von 288 Probanden in dieser Arbeit verwendet werden. Diese 288 Probanden erfüllten die festgelegten Altersbedingungen mit einer Altersverteilung von 20 bis 24 Jahre und einem Follow-up-Intervall von 15 Jahren (vgl.Tab.3,4).

Rosner et al. hatten die Blutdruckwerte von 5 bis 74-jährigen Probanden gemessen, wobei zur Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten dieser Arbeit nur die Werte der 10 bis 24jährigen in Vale wohnenden Probanden verwendet wurden. Dies verringerte die Fallzahl von ursprünglich 1597 auf 258 (vgl.Tab.3,4).

### **III.2.3 Combined Pearson's Korrelationskoeffizient**

Zur Veranschaulichung der Gewichtung der Studien für die Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizient kann man den Gewichtungsfaktor ( $\omega_i$ ) auch als Prozent darstellen. Es lässt sich dadurch einfacher nachvollziehen, wie stark der Korrelationskoeffizient einer bestimmten Studie den Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten beeinflusst hat. Die aufgrund ihrer Probandenzahl und Follow-up-Intervall höchst gewertete Studie ist die von Wattigney et al., die den Combined Pearson's Korrelationskoeffizient ( $r_{ges}$ ) für systolische und auch für diastolische Werte zu 24% bestimmt. Ebenfalls großen Einfluss haben die Studien von André et al. mit jeweils 17%, sowie Lambrechtsen et al. mit jeweils 15%, und die Studie von Klumbiene et al. mit jeweils 12% (vgl.Tab.3,4).

Der Combined Pearson's Korrelationskoeffizient ( $r_{ges}$ ) der elf miteinberechneten Studien beträgt für die systolischen Werte 0,35 (vgl.Tab.3). Für die diastolischen Blutdruckwerte beträgt der gewichtete Gesamtkorrelationskoeffizient ( $r_{ges}$ ) 0,23 (vgl.Tab.4). Es zeigt sich eine nicht perfekte, positive Korrelation. Dieser Wert basiert auf einer eigen entworfenen Berechnungsformel, die nur 2 Faktoren berücksichtigt, und dient somit lediglich der groben Abschätzung des Blutdruck-Trackings der 11 miteinberechneten Studien (vgl.Kap.IV.2).

Tabelle 4. Studiendarstellung und Combined Pearson's Korrelationskoeffizient der systolischen Werte.

Studie	Fallzahl (ni)	Follow-up-Intervall in Jahren (fi)	Gesamt beobachtete Jahre (ni * fi)	Gewichtungs-Faktor ( $\omega$ )	KK systolisch (ri)	Pearson's overall KK (ri * $\omega$ )
2. Beckett*	417	16	6672	0,080	0,30	
1. André	2777	5	13885	0,166	0,28	
3. Clarke	816	6	4869	0,058	0,28	
4. Cook	229	12	2748	0,033	0,56	
5. Klumbiene	505	20	10100	0,121	0,31	
6. Lambrechtsen	1134	11	12474	0,149	0,35	
7. Lattuada	1253	3	3759	0,045	0,44	
8. Rabkin	288	15	4320	0,052	0,35	
9. Rosner	258	8	2064	0,025	0,51	
10. Suh	219	11	2409	0,029	0,43	
11. Wattigney	1366	15	20490	0,244	0,39	
SUMME	9262	122	83817			0,35

\*: ni der Beckett- Studie differiert zwischen systolischen und diastolischen Messungen, somit auch ni\*fi.

Tabelle 5. Studiendarstellung und Combined Pearson's Korrelationskoeffizient der diastolischen Werte.

Studie	Fallzahl (ni)	Follow-up-Intervall in Jahren (fi)	Gesamt beobachtete Jahre (ni * fi)	Gewichtungs-Faktor ( $\omega$ )	KK diastolisch (ri)	Pearson's overall KK (ri * $\omega$ )
1. André	2777	5	13885	0,166	0,18	
2. Beckett*	403	16	6448	0,080	0,18	
3. Clarke	816	6	4869	0,059	0,24	
4. Cook	229	12	2748	0,033	0,44	
5. Klumbiene	505	20	10100	0,121	0,24	
6. Lambrechtsen	1134	11	12474	0,149	0,17	
7. Lattuada	1253	3	3759	0,045	0,26	
8. Rabkin	288	15	4320	0,052	0,30	
9. Rosner	258	8	2064	0,025	0,55	
10. Suh	219	11	2409	0,029	0,20	
11. Wattigney	1366	15	20490	0,245	0,21	
SUMME	9248	122	83593			0,23

\*: ni der Beckett- Studie differiert zwischen systolischen und diastolischen Messungen, somit auch ni\*fi.

## **IV. Diskussion**

### ***IV.1. Main Findings***

Die Blutdruckwerte der Kindheit korrelieren mit späteren Blutdruckwerten, wobei die Korrelationskoeffizienten systolischer Werte größer sind als die diastolischen Werte. Die Korrelation ist mit einem Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten von 0,35 bzw. 0,23 nicht sehr stark. Dennoch besteht ein Zusammenhang der Blutdruckwerte, und man kann davon ausgehen, dass niedrige kindliche Blutdruckwerte von Vorteil für den Blutdruck im späteren Leben sind. Somit bilden präventive Interventionen zur Senkung des kindlichen Blutdrucks wie z.B. Salzrestriktion, Gewichtsreduktion oder eventuell auch Stillen (Martin, 2005) einen sinnvollen Ansatz, um im späteren Leben das Risiko Bluthochdruck assoziierter Erkrankungen gering zu halten.

### ***IV.2 Relevanz systolischer bzw. diastolischer Blutdruckwerte***

Es gibt verschiedene Ansichten über die Frage, ob der systolische oder der diastolische Blutdruckwert relevanter zur Einschätzung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen ist. Diese Frage erscheint in der Theorie der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch frühzeitige Blutdrucksenkung von Bedeutung, da die Korrelationswerte des systolischen Blutdrucks größer sind als die der diastolischen Werte. Es würden folglich Blutdrucksenkungen während der Kindheit für systolische Werte im Erwachsenenalter mehr Effekt zeigen als für diastolische Werte und je nach Relevanz der Blutdruckwerte bezüglich des kardiovaskulären Risikos dieses stärker oder schwächer beeinflussen können.

Einige Autoren sind der Meinung, dass der systolische Blutdruck wichtiger für die Einschätzung kardiovaskulärer Morbidität sei (Daberkow, 2003). Diese beziehen sich auf Daten, die zeigen, dass männliche Patienten mit erhöhten systolischen, aber normalen diastolischen Blutdruckwerten, im Vergleich zu Patienten mit ähnlichen diastolischen, aber normalen systolischen Blutdruckwerten, eine 2,5fach erhöhte Mortalitätsrate für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen (Daberkow, 2003). Zu beachten ist allerdings, dass diese Daten nur belegen, dass ein erhöhter systolischer Blutdruck die Mortalität für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht. Aussagen über den Einfluss des systolischen Blutdrucks auf die Genese kardiovaskulärer Erkrankungen

können aufgrund dieser Daten jedoch nicht getroffen werden. Außerdem werden keine Daten aufgeführt, welche die Auswirkung eines isoliert erhöhten diastolischen Blutdrucks auf die Mortalitätsrate für kardiovaskuläre Erkrankungen beschreiben. Die Framingham-Offspring-Studie bezog sich ebenfalls hauptsächlich auf die systolischen Blutdruckwerte zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (Murabito, 2002).

Die meisten Studien hingegen verwenden hauptsächlich diastolische Blutdruckwerte als Indikator des kardiovaskulären Risikos: In ihren Kohortenstudien verwenden Collins et al. und auch Cook et al. die diastolischen Blutdruckwerte als Parameter zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos und suggerieren damit eine größere Relevanz dieser Werte im Vergleich zu systolischen Blutdruckwerten (Collins, 1999; Cook, 1995). Eine Metaanalyse von Law et al. richtet sich ebenfalls nach den diastolischen Blutdruckwerten als Risikoparameter (Law, 2003).

Welcher der beiden Blutdruckwerte letztendlich bedeutender für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist, lässt sich schwer erörtern. Dies ist allerdings für die Klinik nicht von Wichtigkeit: Eine isolierte Senkung des Blutdrucks wäre in der Praxis ohnehin nicht möglich.

### ***IV.3 Methodische Überlegungen***

Es wurde in dieser Arbeit oft von der Qualität der Studien gesprochen, bzw. auf die Möglichkeit von Verzerrungen hingewiesen. Auch diese Arbeit sollte kritisch betrachtet werden.

Deshalb: Welche Faktoren könnten das Ergebnis dieser Arbeit beeinflusst haben; Wo könnten potenzielle Verzerrungen vorliegen? Diese Fragen werden im folgenden Abschnitt behandelt.

#### **IV.3.1 Problematik der Beurteilung des Trackings**

##### IV.3.1.1 Unterschiedliche Maßeinheiten

Die Beurteilung des Trackings eines bestimmten Parameters wird durch die Vielzahl der möglichen Maßeinheiten erschwert (vgl.Kap.II.2).

Selbst anhand des Korrelationskoeffizienten als einzige Zielgröße ist die Aussage über die Stärke und das Vorhandensein von Tracking nicht einfach. Als mögliche Fehlerquellen sind sowohl Umweltfaktoren als auch statistische Artefakte zu nennen:

#### IV.3.1.2 Randgruppen tracken besser

Wang und Wang beschreiben in ihrer Studie das Phänomen, dass Probanden, deren Blutdruck in einem extremen Bereich liegt (also in einem sehr hohen oder sehr niedrigen Perzentil liegen) höhere Korrelationen ihrer Werte aufweisen (Wang, 2003). Dieses Phänomen ist statistisch bedingt. Forscher, die sich dieses Zusammenhangs nicht bewusst sind, könnten fälschlicherweise ein höheres Tracking in Randgruppen annehmen. In den zwölf Studien dieser Arbeit kommt kein Autor zu diesem Schluss. Allerdings wird eine Berücksichtigung dieses Problems ebenfalls in keiner Studie beschrieben.

#### IV.3.1.3 Länge des Zeitintervalls

Bei der Interpretation der Korrelation ist die Länge des Follow-up-Intervalls der jeweiligen Studie zu beachten. Ein großer Korrelationskoeffizient über kurze Zeit gemessen weist zwar eher eine statistische Signifikanz auf, beschreibt aber nicht unbedingt ein besseres Tracking als ein kleiner Korrelationskoeffizient, der über einen langen Zeitraum gemessen wurde (Twisk, 2003). Dies zeigte sich auch an den von Feinleib et al. erhobenen Daten: Die Korrelationskoeffizienten sinken je länger das Follow-up-Intervall ist (Feinleib, 1969). In dieser Arbeit wird durch Berücksichtigung des Follow-up-Intervalls bei der Gewichtung der Studien dieser Aspekt beachtet.

#### IV.3.1.4 Messungengenauigkeit

Eine Messungengenauigkeit des Blutdrucks kann verschiedene Ursachen haben:

- **Untersucherbedingte Fehler:**

Der manuell gemessene Blutdruckwert unterliegt aufgrund von Subjektivität des Untersuchers immer einer individuellen Schwankung. Nicht nur technisch-mechanische Mängel, sondern auch psychologische Faktoren wie etwa die Endzahlpräferenz, welche die Neigung des Untersuchers bezeichnet, Werte auf- bzw. abzurunden, verfälschen die gemessenen Werte (Rose, 1965). Außerdem gibt ein Untersucher bei Zweitmessung des gleichen Probanden eher identische Zweitwerte an. Die Interpretation der Korotkofftöne ist ebenfalls individuell (Mengden, 2000). Zusätzlich gibt es den diastolischen Blutdruckwert als K4- oder K5-Wert. (vgl. Kap. III.1.1.4).

- **Ausrüstungsfehler:**

Für eine möglichst objektive Blutdruckmessung ist darauf zu achten, dass die Messgeräte intakt und genau geeicht sind. Die Breite der Blutdruckmanschette

kann Wertverfälschungen hervorrufen: Ist sie zu breit, ist der gemessene Wert zu niedrig, ist sie zu schmal, ist der Wert zu hoch (Parati, 2005).

- Fehlerhafte Messmethode:

Die American Heart Association hat ein Protokoll zur Durchführung der Blutdruckmessung herausgegeben (American Heart Association, 1988). Dieses soll die Methoden der individuellen Untersucher standardisieren. Es wird auf häufige technische Maßnahmen hingewiesen wie zu schnelles Druckablassen der Manschette und der Armposition des Probanden die zur Veränderung der Werte führen können.

Eine Messungenauigkeit der Blutdruckwerte in den ausgewerteten Studien ist anzunehmen. Das könnte den Effekt haben, dass die Korrelationskoeffizienten eher zu niedrig sind, da mit erhöhter Ungenauigkeit die Wahrscheinlichkeit für Übereinstimmung zweier Werte abnimmt.

#### IV.3.1.5 Within-person-variability

Jeder Proband hat physiologische Blutdruckschwankungen, die sich aufteilen lassen in Schwankungen zwischen Messwerten unterschiedlicher Untersuchungstage und Schwankungen zwischen Messwerten innerhalb eines Untersuchungstages. Dadurch sind die gemessenen Korrelationskoeffizienten kleiner als die tatsächlich vorliegenden Korrelationskoeffizienten. Um diese Verfälschung möglichst gering zu halten, ist das Messen mehrerer Blutdruckwerte pro Untersuchung, aber auch an verschiedenen Untersuchungstagen zu empfehlen, damit ein Durchschnittswert errechnet werden kann. Je öfter gemessen wird, desto näher kommt man dem tatsächlichen Wert und desto besser werden die Schwankungen aufgefangen. Durch diese Korrektur erhält man höhere Korrelationskoeffizienten (Gillman, 1992).

Zwei Studien haben ihre Werte für die within-person-variability korrigiert (Cook, 1996; Lattuada, 1986). Die restlichen Studien ließen diese potenzielle Verzerrung der Ergebnisse außer Acht.

### **IV.3.2 Kritische Beurteilung der Arbeit**

#### IV.3.2.1 Gewichtung

Durch die Mittelung der Korrelationskoeffizienten der einzelnen Studien wird die Differenz zwischen systolischen und diastolischen Korrelationswerten deutlich. Die Korrelationskoeffizienten diastolischer Werte sind stets kleiner als jene systolischer Werte. Die Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten lässt eine grobe Einschätzung des Tracking-Grades der Blutdruckwerte zu, allerdings weist

dieser selbst konzipierte Ansatz durch Nichtbeachtung vieler Faktoren Limitationen auf.

Im Idealfall wären alle elf integrierten Studien von gleichermaßen höchster methodologischer Qualität und frei von Verzerrungen. Dies ist allerdings in der Realität nicht zu erreichen (Egger, 2003).

Qualität integrierter Studien:

Die Problematik der Verzerrungsgefahr bei Integration von Studien unterschiedlicher Qualität wird vor allem durch den Zusammenhang zwischen methodischer Qualität und Ergebnis begründet. Die Ergebnisse einer Studie sind generell größer, je höher ihre methodische Qualität ist (Fricke, 1985).

Es ist darauf zu achten, dass die Patientenstruktur der verschiedenen Probanden ähnlich ist, so dass es möglich ist, die Probanden untereinander zu vergleichen. Ist dies nicht der Fall, treten Verzerrungen im Sinne eines „selection bias“ auf. Die Probandenstrukturen innerhalb der zwölf Studien dieses Reviews sind sich untereinander sehr ähnlich. Es handelte sich größtenteils um gesunde Kinder im Alter von 0 bis 18 Jahren. In zwei Studien waren die Studienpopulationen hinsichtlich des Alters breiter gestreut (5 bis 74, bzw. 15 bis 64 Jahre), was zur Annahme eines „selection bias“ führt (Rabkin, 1982; Rosner, 1977). Allerdings wurden die Ergebnisse dieser Studien nach 5jahres-Altersgruppen geschichtet, so dass es möglich war, für diese Arbeit nur einen Teil dieser Daten zu verwenden, womit dieser Fehler wieder ausgeglichen werden konnte (vgl.Kap.III.2.2).

Die Qualität einer Studie wird auch durch die handelnden Forscher beeinflusst. Aufgrund von individuellen Sympathien des Untersuchers können Messungen oder Therapien unterschiedlich ausfallen. Im Falle dieser Arbeit ist die Gefahr einer Verzerrung der gemessenen Blutdruckwerte und somit der Studienergebnisse gegeben („performance bias“). Diese Verzerrungsquelle ist in den vorliegenden Studien kaum zu bewerten, da es nicht möglich ist, Informationen über die individuelle Umgangsweise und Betreuung der Untersucher gegenüber den einzelnen Probanden aus den Studien herauszulesen und zu bewerten.

In dieser Arbeit wurden keine einzuhaltenden Kriterien bezüglich der Loss-of-Follow-up Zahl gemacht. Aufgrund langer Untersuchungszeiträume sowie der Technik, auf alte Studiendaten zurückzugreifen, ist bei den Tracking-Studien allerdings oft eine sehr hohe Anzahl des Loss of Follow-up zu verzeichnen, wodurch es zu Verzerrungen entsprechend des „attrition bias“ kommen kann (vgl.Kap.III.1.1). Das Herausfallen einiger Probanden ist potenziell eine sehr starke Verzerrungsquelle, vor allem dann, wenn nicht differenziert darüber berichtet wird. Die Studie von Clarke et al. beispielsweise, weist mit einer Reduktion der Probandenzahl von 8909 auf nur 820

innerhalb von 6 Jahren den höchsten Probandenverlust der zwölf Studien auf. Allerdings liegt dies hauptsächlich am Studienkonzept, denn die Studie wurde an einer Schule durchgeführt und umfasste zum Großteil Kinder, die nach wenigen Jahren die Schule verließen. Es ist nicht von einer Verschiebung bestimmter Probandencharakteristika auszugehen, da pro Follow-up-Jahr eine Schülerklasse entlassen wurde. Rosner et al. verlieren in Vale während ihrer Follow-up-Zeit von 11 Jahren keinen Probanden und weisen damit die niedrigste Loss of Follow-up-Rate auf.

#### IV.3.2.2 Methodisches Vorgehen

Eine weitere Quelle der möglichen Verzerrung dieser Arbeit ist die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche.

Trotz systematischer Literaturrecherche treten Verzerrungen durch Selektionsmechanismen im Forschungs- und Publikationsprozess auf (reporting biases). Diese Arbeit berücksichtigt nur veröffentlichte Studien, was zu einer Verzerrung im Sinne eines „publication bias“ führt: Die Publikation einer Studie ist abhängig von ihrem Ergebnis, denn Arbeiten mit signifikanten Ergebnissen werden eher veröffentlicht als Studien, die kein signifikantes Ergebnis erreichen. Auch die Zeit zwischen Fertigstellung und Veröffentlichung einer Studie ist bei Arbeiten mit signifikanten Ergebnissen erheblich geringer („time lag bias“). In allgemeinmedizinischen Zeitschriften weisen 85,4 Prozent der veröffentlichten Artikel signifikante Ergebnisse auf (Egger, 2003). Somit besteht die Gefahr, dass dieser systematische Review einen zu hohen Effekt zeigt, da es Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen zwar gibt, diese aber aufgrund von Nicht-Veröffentlichung hier nicht berücksichtigt werden. Auch zu beachten ist, dass eine Berücksichtigung nicht veröffentlichter Studien zur Vermeidung eines „publication bias“ ebenfalls zu Verzerrungen führen kann, da diese häufig von minderer Qualität sind (Egger, 2003). Die integrierten Studien erschienen alle in englischer Sprache, was ein Hinweis auf ein „language bias“ ist. Studien mit positiven Ergebnissen werden eher auf Englisch in internationalen Journals publiziert, während Studien mit negativem Ergebnis häufig in kleineren lokalen Journals auf der jeweiligen Sprache veröffentlicht werden (Egger, 2003). So haben im Vergleich 63 Prozent der Publikationen in einem englischen Journal ein signifikantes Ergebnis, während veröffentlichte deutschsprachige Arbeiten desselben Erstautors in nur 35 Prozent ein signifikantes Ergebnis erreichen (Egger, 2003). In dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, das „language bias“ zu verringern, indem auch französisch- spanisch- oder deutschsprachige Studien akzeptiert wurden. Allerdings wurden die Studien von Klumbene et al. und Macedo et

al. aufgrund ihrer Sprache nicht berücksichtigt, was eine Quelle für Verzerrung dieser Art sein kann.

Durch das Verwerfen von Studien, die dieselben Kohorten wie schon integrierte Studien untersuchten, wurde versucht, einer Verzerrung im Sinne eines „multiple publication bias“ vorzubeugen.

### **IV.3.3 Zukunftsperspektive**

Der in dieser Arbeit herausgefundene summary Estimate ist zur Beurteilung des Zusammenhangs insofern wichtig, als dass die vorhandenen Studien zum Tracking sehr heterogen sind. Dadurch ist es kaum möglich, aus einzelnen Studien eine Aussage über das Blutdruck-Tracking zu treffen. In dieser Arbeit wurde der Versuch der Summierung der vorhandenen Daten unter Berücksichtigung zweier Merkmale unternommen. Das Ergebnis ist nicht sehr eindeutig, dennoch ist diese Arbeit zur groben Abschätzung des Blutdruck-Trackings geeignet. Sie verdeutlicht allerdings auch, dass sich ein tiefergehendes Arbeiten an dem Thema des Trackings lohnt. Durch die Beachtung mehrerer Faktoren im Vergleich der Studien untereinander könnten weitere Verzerrungsquellen verkleinert bzw. vermieden werden (vgl. Kap. III.2.1). Sinnvoll erscheint hier der Ansatz, eine Metaanalyse zu konzipieren, die nach verschiedenen Kriterien stratifiziert und somit das Tracking des Blutdrucks in Abhängigkeit von bestimmten Merkmalen präziser darstellen könnte.

Das Geschlecht der Probanden sowie die enger gefasste Altersgruppen wären geeignete Stratifikationsmerkmale. Auch die Art und Häufigkeit der Blutdruckmessung wäre ein weiterer wichtiger zu berücksichtigender Faktor. Hier stellt sich allerdings die Problematik der Beurteilung bzw. Messung dieser potentiellen Verzerrungsquelle.

Zur besseren Beurteilung, wie effektiv präventive Maßnahmen in der Kindheit in die Genese des Blutdrucks eingreifen, ist ebenfalls weitere Arbeit notwendig. Zwar kann angenommen werden, dass Interventionen, die den kindlichen Blutdruck senken, auch in späteren Jahren positiv wirken, allerdings wäre es sinnvoll, den direkten Zusammenhang zu überprüfen. Beobachtungsstudien mit einem längeren Follow-up-Intervall sollten konzipiert werden, wodurch die direkte Korrelation zwischen der Intervention im Kindesalter (z.B. Stillen) und den Blutdruckwerten im Erwachsenenalter untersucht werden könnte.

## V. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, die Korrelation des Blutdrucks im Kindesalter mit den Werten im Erwachsenenalter zu untersuchen. Diese Fragestellung wurde anhand eines systematischen Reviews behandelt.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, und die gefundenen Objekte wurden anhand von a priori festgelegten Eignungskriterien bewertet. Danach standen noch zwölf geeignete Studien zur Verfügung, die untereinander verglichen wurden.

Diese zwölf Studien untersuchten Kinder, die bei der ersten Blutdruckmessung zwischen 2 und 18 Jahre alt waren. Die Follow-up-Jahre lagen im Bereich von mindestens 3 und maximal 28 Jahren. Die signifikanten Korrelationskoeffizienten betragen hinsichtlich des systolischen Blutdrucks mindestens 0,23 und maximal 0,639 (André, 1986; Rosner, 1977). Die Korrelation der diastolischen Blutdruckwerte lag zwischen 0,10 und 0,636 (Wattigney, 1995; Rosner, 1977).

Diese Arbeit richtet sich nach der Zielgröße des Korrelationskoeffizienten. Eine der zwölf Arbeiten konnte nicht bei der eigen konzipierten Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten berücksichtigt werden, da sie den Regressionskoeffizienten als Maßeinheit verwendet. Die Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten dient der groben Abschätzung des Korrelationskoeffizienten der elf integrierten Studien, wobei eine Gewichtung der Studien vorgenommen wurde: Unter Berücksichtigung der zwei Parameter Fallzahl und Follow-up-Intervall wurde für jede Studie ein Gewichtungsfaktor  $\omega_i$  berechnet.

Der Combined Pearson's Korrelationskoeffizient beträgt für die systolischen Blutdruckwerte 0,35 und für die diastolischen Blutdruckwerte 0,23. Es ist demnach eine Korrelation des Blutdrucks im Kindesalter mit den Werten des Erwachsenenalters vorhanden, auch wenn diese nicht sehr stark ist. Man kann davon ausgehen, dass niedrige kindliche Blutdruckwerte von Vorteil für den Blutdruck im späteren Leben sind. Das Tracking des systolischen Blutdrucks ist stärker als das des diastolischen Blutdrucks.

Hier scheint in der Theorie die Überlegung, welcher der beiden Werte die größere Relevanz hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos besitzt, interessant. Dies ist allerdings in der Praxis ohne Bedeutung, denn die Senkung des Blutdrucks betrifft stets beide Werte.

Die Beurteilung des Trackings ist aufgrund vieler Faktoren erschwert: Es gibt verschiedene Maßeinheiten, aber selbst wenn Werte einer Einheit verglichen werden - wie in dieser Arbeit - stellen Umweltfaktoren sowie statistische Artefakte mögliche

Fehlerquellen dar. Das Ergebnis wird beeinflusst durch das Phänomen, dass Randgruppen besser tracken, durch die Länge des Follow-up-Intervalls, durch die Messgenauigkeit der Blutdruckmessungen und die Zahl der Messungen, deren Werte beachtet werden.

Bei der Berechnung des Combined Pearson's Korrelationskoeffizienten wurden Studien unterschiedlicher Qualität miteinander verglichen, was zu Verzerrungen führen kann. Ebenfalls verzerren können die unterschiedlichen reporting biases, die beeinflussen, welche Studien veröffentlicht werden, und auch durch eine systematische Literaturrecherche nicht ganz umgangen werden können.

Die Korrelation der Blutdruckwerte zwischen Kindheit und Erwachsenenalter besteht. Daher erscheint weiterer Aufwand sinnvoll, um das Tracking des Blutdrucks spezifizierter zu untersuchen. Methodiker könnten weitere Faktoren in dem Modell der Studiengewichtung berücksichtigen, und die Studiendaten nach verschiedenen Gesichtspunkten, wie z.B. Geschlecht und engere Altersgruppen, stratifizieren.

## VI. Literatur

1. *American Heart Association.* Recommendations for human blood pressure. Determination by sphygmomanometers. Report of a special task force appointed by the steering committee. *AHA News* 1988; 210A-221A.
2. *Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, et al.* Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Preventive Medicine* 2003; 37:363-367.
3. *Andersson OK, Almgren T, Persson B, et al.* Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *British Medical Journal* 1998; 317:167-171.
4. *André JL, Deschamps JP, et al.* Change Of Blood Pressure Over Five Years In Childhood And Adolescence. Clinical-and-experimental-hypertension.-Part-A,-Theory-and-practice 1986; 8(4&5):539-545.
5. *Bao W, Threefoot SA, et al.* Essential Hypertension Predicted by Tracking of Elevated Blood Pressure From Childhood to Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *American Journal of Hypertension* 1995; 8:657-665.
6. *Barker DJP.* The fetal origins of hypertension. *Journal-of-Hypertension* 1996; 14(5): S117-S120.
7. *Barker DJP.* Fetal origins of cardiovascular disease. *Annals of Medicine* 1999; 31:3-6.
8. *Barker DJP, Eriksson JG, et al.* Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology* 2002; 31(6):1235-1239.
9. *Beckett LA, Rosner B et al.* Serial Changes in Blood Pressure from Adolescence into Adulthood. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135:1166-1177.
10. *British Heart Foundation, Health Economics Research Centre: Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A.* European cardiovascular disease statistics. 2005 edition.
11. *Clarke WR, Schrott HG, et al.* Tracking of Blood Lipids and Blood Pressures in School Age Children: The Muscatine Study. *Circulation* 1978; 58(4):626-634.
12. The Cochrane Collaboration - [http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/6\\_assessment\\_of\\_study\\_quality/6\\_6\\_detection\\_bias.htm](http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/6_assessment_of_study_quality/6_6_detection_bias.htm) aufgerufen am 15.09.2005.
13. *Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-838.
14. *Cook NR, Cohen JMD et al.* Implications of Small Reductions in Diastolic Blood Pressure for Primary Prevention. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:701-709.

15. Cook NR, Gillman MW, et al. Combining annual blood pressure measurements in childhood to improve prediction of young adult blood pressure. *Statistics in Medicine* 2000; 19:2625-2640.
16. Cook NR, Gillman MW, et al. Prediction of Young Adult Blood Pressure from Childhood Blood Pressure, Height, and Weight. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50(5):571-579.
17. Daberkow U, Scholze J (2003). Zugang zum Patienten mit Hypertonie. In Harrison's Innere Medizin 1. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag: 241-243.
18. Dekkers JC, Snieder H, et al. Moderators of blood pressure development from childhood to adulthood: A 10-year longitudinal study. *The Journal of Pediatrics* 2002. 141(6):770-779.
19. Egger M, Smith GD, O'Rourke K (2003). *Systematic Reviews in Health Care: Metaanalysis in Context*. London, United Kingdom: British Medical Journal Publishing Group: 43-68.
20. van den Elzen APM, de Ridder MAJ, et al. Families and the Natural History of Blood Pressure. *American Journal of Hypertension* 2004; 17:936-940.
21. Fahrmeir L, Künstler R, et al. *Statistik. Der Weg zur Datenanalyse*. Springer. Berlin 2003.
22. Feinleib A, Halperin M, Garrison R. Relationship between blood pressure and age: Regression analysis of longitudinal data. Presented at the ninety-seventh annual meeting of the American Public Health Association, Philadelphia, November 1969.
23. Fricke R, Treinies G (1985). *Einführung in die Metaanalyse*. Bern, Schweiz: Huber:171.
24. Gillman MW, Cook NR, et al. Childhood Blood Pressure Tracking Correlations Corrected For Within-Person Variability. *Statistics in Medicine* 1992; 11:1187-1194.
25. Gillman MW, Cook NR, et al. Identifying children at high risk for the development of essential hypertension. *The Journal of Pediatrics* 1993; 122(6):837-845.
26. Gröchenig E (2003). Hypertensive Gefässerkrankung. In Harrison's Innere Medizin 1. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag: 1555-1560.
27. Higgins MW, Keller JB, et al. Studies of Blood Pressure in Tecumseh, Michigan II. Antecedents in Childhood of High Blood Pressure in Young Adults. *Hypertension* 1980; 2(4):117-123.
28. Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *The Journal of the American Medical Association* 1983; 250:370-373.
29. HyperStat Online: <http://davidmlane.com/hyperstat/B58842.html> aufgerufen am 03.09.2005.
30. <sup>1</sup>ILMES - Internet-Lexikon der Methoden der empirischen Sozialforschung: [http://www.lrz-muenchen.de/~wlm/ein\\_voll.htm](http://www.lrz-muenchen.de/~wlm/ein_voll.htm) aufgerufen am 02.09.2005

31. *Kannel WB, Garrison RJ.* Secular blood pressure trends in normotensive persons: The Framingham Study. *American Heart Journal* 1993; 125(4):1154-1158.
32. *Klumbene I-u, et al.* Blood pressure dynamics and prognostication of hypertension: 20-year follow-up of children's cohort. *Kardiologija* 2004; 44(2):30-34.
33. *Klumbiene J, Sileikiene L, et al.* The relationship of childhood to adult blood pressure: longitudinal study of juvenile hypertension in Lithuania. *Journal-of-Hypertension* 2000; 18(5):531-538.
34. *Lambrechtsen J, Rasmussen F, et al.* Tracking and factors predicting rising in „tracking quartile“ in blood pressure from childhood to adulthood: Odense Schoolchild Study. *Journal of Human Hypertension* 1999; 13:385-391.
35. *Lattuada S, Rindi M, et al.* Blood Pressure Levels in Adolescents: The Milan Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1986; 8(5):113-115.
36. *Law M, Wald N, Morris J.* Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assessment* 2003; 7(31):11-38.
37. *Lawes CM, Bennett DA, Parag V, et al.* Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension* 2003; 42:69-75.
38. *Lawlor DA, Smith GD.* Early life determinants of adult blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2005; 14:259-264.
39. *Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ.* Fetal origins of adult disease- the hypothesis revisited. *British Medical Journal* 1999; 19:245-249.
40. *Macedo ME, Pizarro M, et al.* Tracking indices of the blood pressure in a longitudinal study in infants and adolescents. *Revista portuguesa de cardiologia orgao official da Sociedade Portuguesa de Cardiologica* 1998; 17(3):243-249.
41. *MacMahon S, Peto R, Collins R, et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692):765-774.
42. *Martin RM, Gunnell D, Smith GD.* Breast Feeding in Infancy and Blood Pressure in Later Life: Sytematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Epidemiology* 2005; 161:15-26.
43. *Mengden T, Blesenkemper B, et al.* Reduktion untersuchungsbedingter Fehler bei der Routineblutdruckmessung in der Klinik durch den Einsatz vollautomatischer Blutdruckmessgeräte. *Journal für Hypertonie* 2000; 4(2):7-17.
44. *Murabito J, Evans J, et al.* Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American Heart Journal* 2002; 143(6):961-965.
45. *Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL.* Longitudinal Prediction of Adult Blood Pressure from Juvenile Blood Pressure Levels. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136(6):633-645.

46. *Parati G, Mendis S, Abegunde D et al.* Recommendations for blood pressure measuring devices for office/clinic use in low resource settings. *Blood Pressure Monitoring* 2005; 10(1):3-10.
47. *Parker FC, Croft JB, et al.* The association between cardiovascular response tasks and future blood pressure levels in children: Bogalusa Heart Study. *American Heart Journal* 1987; 113:1174-1179.
48. *Rabkin SW, Mathewson MB, et al.* Relationship of Blood Pressure in 20-39-year-old Men to Subsequent Blood Pressure and Incidence of Hypertension Over a 30-year Observation Period. *Circulation* 1982; 65(2):291-300.
49. *Reinken L, Stolley H, Droese W.* Longitudinale Entwicklung von Blutdruck und Pulsfrequenz während des Kindesalters. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1980; 128:611-614.
50. *Rose G.* Sick individuals and sick populations. *International Journal of Epidemiology* 2001; 30:427-432.
51. *Rose GA.* Standardisation of observer in blood pressure measurement. *Lancet* 1965; 1:673-674.
52. *Rosner B, Hennekens CH, et al.* Age-Specific Correlation Analysis Of Longitudinal Blood Pressure Data. *American Journal of Epidemiology* 1977; 106(4):306-313.
53. *Schmailzl KJG, Arntz HR (2003).* Ischämische Herzerkrankung. In *Harrison's Innere Medizin 1*. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag: 1540-1542.
54. *Schulz KF, Chalmers I, et al.* Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273:408-12.
55. *Singhal A.* Early Nutrition and Later Blood Pressure: an Experimental Approach. *Journal of Nutrition and Environmental Medicine* 2002; 12(3): 251-252.
56. *Spalding DA.* Instinct with original observations on young animals. *Macmillan's Magazine* 1873; 27:282-293. (Reprinted in *British Journal of Animal Behaviour* 1954; 2:2-11)
57. *Stamler J, Stamler R, Neaton JD.* Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population Data. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153:598-615.
58. *Suh I, Nam CM, et al.* Telve-year Tracking of Blood Pressure in Korean School Children: the Kangwha Study. *Yonsei Medical Journal* 1999; 40(4):383-387.
59. *Swan GE, Carmelli D, Larue A.* Systolic Blood Pressure Tracking Over 25 to 30 Years and Cognitive Performance in Older Adults. *Stroke* 1998; 29:2334-2340.
60. *de Swiet M, Fayers P, Shinebourne EA.* Blood pressure in first 10 years of life: the Brompton study. *British Medical Journal* 1992; 304:23-26.
61. *de Swiet M, Fayers P, Shinebourne EA.* Value of repeated blood pressure measurements in children- the Brompton study. *British Medical Journal* 1980; jun: 1567-1569.

62. *Twisk JWR, Kemper HCG, Mellenbergh GJ.* Mathematical and Analytical Aspects of Tracking. *Epidemiologic Reviews* 1994; 16(2):165-183.
63. *Twisk JWR.* The Problem of evaluating the magnitude of tracking coefficients. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18:1025-1026.
64. *Wang Y, Wang X.* How do statistical properties influence findings of tracking (maintenance) in epidemiologic studies? An example of research in tracking of obesity. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18:1037-1045.
65. *Wattigney WA, Webber LS, et al.* The Emergence of Clinically Abnormal Levels of Cardiovascular Disease Risk Factor Variables among Young Adults: The Bogalusa Heart Study. *Preventive Medicine* 1995; 24:617-626.
66. *Whincup PH, Cook DG, Geleijnse JM(2004).* A life course approach to blood pressure. Oxford, United Kingdom: University Press: 218-239.
67. *Zinner SH, Margolius HS, et al.* Stability of Blood Pressure Rank and Urinary Kallikrein Concentration in Childhood: An Eight-Year Follow-Up. *Circulation* 1978; 58(5):908-915.

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## **Abbildungen**

- Abbildung 1: Vorgehen - Auswahl der Studien nach einzelnen Selektionsschritten  
Abbildung 2: Studiendarstellung in Abhängigkeit vom Follow-up-Intervall

## **Tabellen**

- Tabelle 1: Herausgefallene Studien und nicht erfülltes Kriterium  
Tabelle 2: Charakter der zwölf ausgewählten Studien und Werte der jeweils ermittelten Korrelationskoeffizienten  
Tabelle 3: Auflistung der Studien und ihrer Korrelationskoeffizienten nach Länge des Follow-up-Intervalls sortiert  
Tabelle 4: Darstellung der Studiengewichtung und Combined Pearson's Korrelationskoeffizient systolischer Werte  
Tabelle 5: Darstellung der Studiengewichtung und Combined Pearson's Korrelationskoeffizient diastolischer Werte

## **Danksagung**

Mein Dank geht an Herrn Professor Dr. med. Rüdiger von Kries für die Überlassung des Dissertationsthemas, vor allem für die tatkräftige und stete Unterstützung, die wertvollen Hinweise und Anregungen. Sowie für die gekonnte Vermittlung evidenzbasiertem medizinischen Wissens und unterhaltsamen Stunden in unseren wöchentlichen Seminaren.

Weiterhin danke ich Dr. med. Michael Toschke für seine Unterstützung bei statistischen Fragestellungen. Außerdem gilt mein Dank Dipl. Volkswirt Niels Straub sowie Gesa Geller für die konstruktiven Hinweise und aufmunternde gemeinsame Arbeitsstunden.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

Name	Kohl
Vorname	Lyn Julia
Geburtsdatum	27. März 1980
Geburtsort	Aachen, Deutschland
Familienstand	ledig

## Schullaufbahn:

1986-1990	Grundschule „Am Höfling“ in Aachen
1990-1999	Gymnasium „Viktoriaerschule“ in Aachen
1999	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## Universitätslaufbahn :

Seit 04/2000	Medizinstudium an der Georg-August-Universität zu Göttingen (bis zum ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung)
Seit 04/2003	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

## Examen :

03/2002	Ärztliche Vorprüfung
03/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2007	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## Praktika :

09/1999	Pflegepraktikum im Luisenhospital Aachen
02/2001	Pflegepraktikum im Klinikum der RWTH Aachen
08/2002	Famulatur im Bereich der Inneren Medizin im Rotkreuzkrankenhaus in München
08 - 10/2003	Famulatur im Bereich Pädiatrie im Hôpital Principal de Dakar, Senegal
02 - 03/2004	Famulatur in der kardiologischen Praxis

08-09/2005	Dr. Oenning in Alsdorf Famulatur in der pädiatrischen Praxis
02-05/2006	Dr.Götz/Dr.Boosfeld in Aachen Praktisches Jahr in der Chirurgie (Visceralchirurgie, Orthopädie und Traumatologie, Kinderchirurgie) des Centre Hospitalier Universitaire Fort-de-France, Martinique
06-09/2006	Praktisches Jahr in der Inneren Medizin (Schwerpunkt Rheumatologie) des Hôpital Pitié- Salpêtrière de Paris, Frankreich
10/2006-01/2007	Praktisches Jahr in der Pädiatrie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München

**Auslandsaufenthalte:**

1996	5-monatiger Schüleraustausch nach England (Leeds)
1999-2000	6-monatiger Spanischkurs in Ecuador (Quito)
2003	2-monatige Famulatur im Senegal (Dakar)
2006	4-monatiges Tertial des Praktischen Jahres auf Martinique (Frankreich)
2006	4-monatiges Tertial des Praktischen Jahres in Paris (Frankreich)

**Facharztausbildung:**

12/2007	Assistenzarztstelle in der Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München
---------	--