

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des
Universitätsklinikums Halle (Saale),
Direktor: Prof. Dr. med. D. Körholz

und

der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Krankenhauses St. Elisabeth und
St. Barbara in Halle (Saale),
Chefarzt: PD Dr. med. L. Patzer

**Untersuchungen zum Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den Blutdruck
bei gesunden Mädchen im jungen Erwachsenenalter zwischen 14 und 18 Jahren
mittels ambulanter Langzeitblutdruckmessung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Hanna Daniela Elisabeth Forsberg**
geboren am 07.05.1982 in Arnsberg

Betreuer: PD Dr. med. Ludwig Patzer
Prof. Dr. med. Dieter Körholz

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. med. D. Körholz
2. Prof. Dr. med. M. Girndt
3. PD Dr. med. M. Bald

Eröffnungsdatum: 29.01.2013

Verteidigungsdatum: 27.02.2014

Lasse Frederik Pepe

Referat

Die arterielle Hypertonie im Kindesalter wird unterteilt in eine primäre sowie eine sekundäre Form. Es ist bekannt, dass bei der primären arteriellen Hypertonie, welche sich meistens ab dem 10. Lebensjahr manifestiert, u.a. eine Assoziation zu Adipositas besteht. Die sekundäre Form tritt in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, z.B. renal, kardial oder endokrin bedingt, auf. Man weiß, dass der Blutdruck im Erwachsenenalter, auch bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Übergewichtigkeit, Dyslipidämie, Nikotinabusus etc.), durch die Einnahme einer oralen Kontrazeption beeinflusst werden kann. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme der „Pille“ und Veränderungen des Blutdruckes bei jungen Frauen war Inhalt einer Studie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara. Hierbei wurden 11 gesunde Probandinnen mit einem initialen Durchschnittsalter von 16,03 Jahren zu zwei festgelegten Messzeitpunkten, d.h. vor Einnahme einer oralen Kontrazeption sowie im Zeitraum von 3-5 Monaten nach der regelmäßigen, den Empfehlungen entsprechenden Einnahme der „Pille“ mittels einer ambulanten Langzeitblutdruckmessung untersucht. Bei den eingeschlossenen Probandinnen wurden vor der ersten Blutdruckmessung Gewicht und Größe, u.a. zur Ermittlung des BMI, erfasst sowie eine standardisierte Sonographie des Harntraktes durchgeführt. Durch die 1. Messung konnte keine der 11 Probandinnen als hypertensiv eingeordnet werden. Lediglich zwei Mädchen zeigten systolische Blutdruckwerte am Tag, welche nach der Perzentileinteilung grenzwertig waren, jedoch noch unterhalb der 90. Perzentile eingeordnet werden konnten. Die erhaltenen Rohwerte wurden mithilfe der modifizierten LMS-Korrektur (mittels Einteilung nach Größe) nach Wühl et al. in SDS-Werte und somit eine normalverteilte Form transformiert. Bei Betrachtung und Analyse des Gesamtkollektivs konnten im Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung keine signifikanten Veränderungen erhoben werden. Jedoch zeigte die Einzelanalyse der 11 Probandinnen Auffälligkeiten hinsichtlich der Rohwerte des Blutdruckes, der SDS-Werte, des dippings und des BP loads. Hier zeigten sich bei zwei Probandinnen mit einem höheren BMI, welche initial im Bereich der 90. Perzentile eingeordnet worden waren, progrediente Blutdruckwerte in der 2. Messung sowie ein erhöhter BP load und bei einer Probandin ein fehlendes dipping. Unter Summation von Risikofaktoren konnten somit nach Einnahme einer oralen Kontrazeption Blutdruckveränderungen registriert werden.

Forsberg, Hanna Daniela Elisabeth: Untersuchungen zum Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den Blutdruck bei gesunden Mädchen im jungen Erwachsenenalter zwischen 14 und 18 Jahren mittels ambulanter Langzeitblutdruckmessung.
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Dissertation, 74 Seiten, 2012.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Arterielle Hypertonie im Kindesalter	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 White coat hypertension	4
1.1.3 Masked hypertension	4
1.2 Blutdruckmessung	5
1.2.1 Einführung	5
1.2.2 Messvorgang	6
1.2.3 Dipping	7
1.2.4 BP load	7
1.2.5 Interpretation ABPM und SDS-Werte	8
1.3 Orale Kontrazeptiva	8
1.3.1 Einführung	8
1.3.2 Bekannte Nebenwirkungen	9
2. Fragestellung und Zielstellung	11
3. Material und Methoden	12
3.1 Studienaufbau	12
3.2 Studienteilnehmer	13
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.2.2 Anamnesebogen	13
3.2.3 Größen- und Gewichtsmessung	14
3.3 Testparameter / Untersuchungsmethoden	14
3.3.1 Labor	14
3.3.2 Bildgebendes Verfahren	14
3.3.3 Erhebung der Blutdruckwerte, Messung	14
3.4 Messwertanalyse und statistische Auswertung	15
3.4.1 Messwertanalyse	15
3.4.2 Weitere Auswertung / Transformation in SDS-Werte	16
3.4.3 Computergestützte statistische Auswertverfahren	17
4. Ergebnisse	18
4.1 Biometrische Daten / Studienpopulation	18
4.1.1 Alter	18

4.1.2 Größe, Gewicht, BMI	18
4.1.3 Ultraschall	20
4.1.4 Laborergebnisse	20
4.2 Ambulante Langzeitblutdruckmessung	20
4.2.1 Rohwerte 24-Stunden	21
4.2.2 Rohwerte Blutdruckmessung am Tag	23
4.2.3 Rohwerte Blutdruckmessung in der Nacht	25
4.2.4 SDS	27
4.2.5 Dipping	34
4.2.6 Blood pressure load	36
5. Diskussion	39
6. Zusammenfassung	51
7. Literaturverzeichnis	53
8. Anhang	60
Anhang 1: Anamnesebogen	60
Anhang 2: Patienten-Information	61
Anhang 3: Eltern-Information	62
Anhang 4: Einverständniserklärung	63
9. Thesen	64
Lebenslauf	
Selbstständigkeitserklärung	
Danksagung	

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring / ambulante Langzeitblutdruckmessung
BMI	Body-Mass-Index
BP load	blood pressure load
bzw.	beziehungsweise
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
diast.	diastolisch
ggf.	gegebenenfalls
h	hour (Stunde)
Hf	Herzfrequenz
kg	Kilogramm
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MAD	mittlerer arterieller Druck
MH	masked hypertension ("maskierte Hypertonie")
Min	Minute
Nr.	Nummer
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
s.	siehe
SDS	standard deviation score
systol.	systolisch
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
V. a.	Verdacht auf
VUR	vesikoureteraler Reflux
WCH	white coat hypertension ("Weißkittel-Hypertonie")

1. Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie im Kindesalter

1.1.1 Allgemeines

Die arterielle Hypertonie im Kindesalter ist definiert als eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks (SBP) und/oder diastolischen Blutdruckes (DBP) über der 95. Perzentile unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Größe. (Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009). Die weitere Einteilung der arteriellen Hypertonie in Schweregrad 1 und 2 richtet sich nach den gemessenen Werten in Relation zur Perzentileinteilung; Grad 1 beinhaltet Werte zwischen der 95. und 99. Perzentile, zu Grad 2 zählen alle Werte über 5 mm Hg oberhalb der 99. Perzentile. (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004). Von einer Prähypertension spricht man, wenn sich die Werte im Kindesalter zwischen der 90. und 95. Perzentile bewegen. Die unterhalb der 90. Perzentile gemessenen Werte gelten als normwertig. (Williams et al., 2004). Die arterielle Hypertonie zeigt in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen eine Häufigkeit von 1-3 %. (Bald, 2007).

Im Jugend- und Erwachsenenalter gilt ein Blutdruckwert von mehr als 120/80 mm Hg als prähypertensiv und sollte weitere Diagnostik sowie eine Veränderung des Lebensstils und der Lebensgewohnheiten bedingen. (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004). Der Anstieg des Blutdruckes ist auch bei Erwachsenen in verschiedene Schweregrade unterteilt, wobei man bei Erwachsenen von einem hoch-normalen Blutdruck bei systolischen Werten von 130-139 mm Hg und diastolischen Werten von 85-89 mm Hg spricht. Grad 1 (mild) der arteriellen Hypertonie umfasst Werte 140-159 mm Hg systolisch und 90-99 mm Hg diastolisch, Grad 2 (moderat) beinhaltet Blutdrücke mit systolischen Werten von 160-179 mm Hg und diastolischen Werten von 100-109 mm Hg. Von einer schweren Hypertonie (Grad 3) wird bei Werten von über 180 mm Hg systolisch und über 110 mm Hg diastolisch gesprochen. (Williams et al., 2004; Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009).

Einen erhöhten systolischen Druck bei normalem diastolischen Druck bezeichnet man als isolierte systolische Hypertonie, welche wiederum in 2 Grade eingeteilt wird (Grad 1: systolisch 140-159 mm Hg, Grad 2: systolisch über 160 mm Hg, jeweils bei diastolischen Werten unter 90 mm Hg).

Zur weiteren Unterscheidung erfolgt die Einteilung entsprechend der Ätiologie. Eine primäre arterielle Hypertonie bei Kindern liegt oft in Form einer milden Hypertonie oder Grad 1 Hypertonie vor und zeigt eine positive Familienanamnese in Bezug auf das Vorliegen von Bluthochdruck. (Bald, 2007). Bei Patienten mit einer primären Blutdruck-erhöhung besteht eine Assoziation zu Übergewichtigkeit (DiPietro et al., 2009), und durch die Übergewichtigkeit kann es zu Fettstoffwechselstörungen und einer eingeschränkten Glukosetoleranz kommen. (Bald, 2007). Diese Punkte zählen wie auch im Erwachsenenalter zusammen mit einer Dyslipidämie zum bekannten „metabolischen Syndrom“.

Fuiano et al. beschrieben 2006 in einer Arbeit mit Schulkindern den Zusammenhang zwischen Übergewicht und arterieller Hypertonie sowie zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Insulinresistenz und Glukoseintoleranz. (Fuiano et al., 2006). Die Verbindung von einem erhöhten systolischen Blutdruck mit einem höheren BMI wurde auch 2010 von Falaschetti et al. beschrieben. In der Studie ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) konnte bei 13 % der Jungen und 18,8 % der Mädchen der insgesamt 7589 Kinder im Alter zwischen 8,8-11,7 Jahren Übergewicht nachgewiesen werden. Der jeweils im Vergleich zur Altersgruppe größere BMI von 1 kg/m² korrelierte mit einem um 1,4 mm Hg höheren systolischen Blutdruck. (Falaschetti et al., 2010).

In einer Arbeit von Neuhauser et al. wurde auf dem Hintergrund des wachsenden Interesses für die Epidemiologie der kindlichen Hypertonie eine standardisierte Blutdruckmessung bei 14730 Kindern im Alter von 3-17 Jahren (7203 Mädchen und 7527 Jungen) durchgeführt. Die Prävalenz von einem „höher-als-optimalen“ Blutdruck stieg mit zunehmendem Alter und zeigte sich bei 52,2 % der Jungen im Alter 14-17 Jahren und bei 26,2 % der 14-17jährigen Mädchen, darunter 6 % der Jungen und 1,4 % der Mädchen mit einem Blutdruck $\geq 140/90$ mm Hg. Mehr als die Hälfte dieser Kinder und Jugendlichen hatten zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (Übergewicht mit einem BMI > 90. Perzentile für Alter und Geschlecht, Dyslipidämie oder Nikotinabusus). (Neuhauser et al., 2009).

Die Prävalenz von Hypertension und Prähypertension und dem Vorliegen von Übergewicht war Inhalt einer Studie von Mc Niece et al. im Jahr 2007, welche 6790 Jugendliche (Alter 11-17 Jahre) einschloss. (Mc Niece et al., 2007).

Insgesamt wird die zunehmende Entwicklung der primären arteriellen Hypertonie in jungen Altersgruppen mit der starken Zunahme von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen und den dadurch bedingten kardiovaskulären Risikofaktoren in weiteren Arbeiten diskutiert (Luepker et al., 1999; Lurbe et al., 2001; Sorof et al., 2004; Fuiano et al., 2006; Diaz und Garin, 2007; Botton et al., 2007; Chiolero et al., 2007). Kinder und

Jugendliche mit Übergewicht sollten somit in Anbetracht dieser Entwicklung genauer untersucht, behandelt und kontrolliert werden. (Genovesi et al., 2005).

Besonders im Kleinkindesalter ist die primäre Hypertonie jedoch im Gegensatz zum Erwachsenenalter kaum zu finden. Erst ab dem 10. Lebensjahr nimmt sie dann einen größeren Stellenwert ein (Sinaiko, 1993) und zeigt sich somit im späteren Lebensalter. (Bald, 2007). Bei Erwachsenen stellt sie die häufigste Form der arteriellen Hypertonie dar. Im Klein- und Schulkindesalter findet man stattdessen häufiger die sekundäre Form der arteriellen Hypertonie (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004), die fast immer eine organische Ursache hat (Bald, 2007) und zu einem hohen Anteil renal bedingt ist. (Sadowski und Falkner, 1996).

Die sekundäre arterielle Hypertonie tritt im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, z.B. als endokrine Hypertonie (Conn-Syndrom, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom) oder, wie oben erwähnt, als renale Hypertonie auf. (Patzner et al., 2003). Somit findet man bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie im Säuglingsalter zu jeweils 45 % eine reno-vaskuläre oder kardiale Ursache. Im Klein- und Schulkindesalter ist der Bluthochdruck zu fast 75 % reno-parenchymatös bedingt. (Bald, 2007). Klinisch kann er sich als eine ausgeprägte Blutdrucksteigerung sowie einen plötzlichen Beginn und fehlenden zirkadianen Rhythmus in Form einer ausbleibenden Nachtabsenkung äußern. Ein therapieresistenter hoher Blutdruck spricht ebenfalls für die sekundäre arterielle Hypertonie (Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009). Zur weiteren Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie dient u.a. die ambulante Langzeitblutdruckmessung (s. unten). Dadurch konnte Flynn im Jahr 2002 die sekundäre Hypertonie mit typischen Veränderungen der diastolischen Blutdruckerhöhung am Tag sowie einer systolischen Blutdruckerhöhung in der Nacht charakterisieren. (Flynn, 2002).

Erhöhte Werte des Blutdruckes werden von der WHO als wichtigster Risikofaktor der vorzeitigen Mortalität und Morbidität angesehen. (Williams et al., 2004; Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009; Falkner et al., 2010). Die Gefahr liegt darin, dass die kindliche arterielle Hypertonie oft initial asymptomatisch ist, und so im klinischen Alltag leicht übersehen werden kann. (Lurbe et al., 2010).

Ein erhöhter Blutdruck steht in engem Zusammenhang mit der Gefahr der Entstehung von weiteren kardiovaskulären Erkrankungen und Endorganschäden (Bartosh und Aronson, 1999; Lurbe et al., 2010). Als klinisch manifeste Krankheiten sind zerebrovaskuläre Erkrankungen (ischämischer Schlaganfall, zerebrale Blutung, transiente ischämische Attacke), Herzerkrankungen (Myokardinfarkt, Angina Pectoris, chronische

Herzinsuffizienz), Nierenerkrankungen, periphere Gefäßerkrankungen und fortgeschrittene Retinopathie zu nennen. (Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009; Cicconetti et al., 2007).

Bei Kindern mit primärer arterieller Hypertonie konnte nachgewiesen werden, dass ein sich normalisierender BMI und eine Regulation des Übergewichts eine Verbesserung der Endorganveränderungen, wie z.B. Intima-Media-Dicke der Carotis sowie die Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), bedingt. (Litwin et al., 2010).

Bei Erwachsenen sind die die Gesamtprognose beeinflussenden Risikofaktoren das Alter von über 55 Jahren bei Männern und von mehr als 65 Jahren bei Frauen sowie Rauchen, Dyslipidämie und Diabetes mellitus. Auch eine positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Bauchfettleibigkeit sind für die Prognose von Bedeutung. (Williams et al., 2004).

1.1.2 White coat hypertension

Abzugrenzen von der manifesten arteriellen Hypertonie ist die sogenannte „Weißkittel-Hypertonie“ („white-coat hypertension“, WCH). Sie ist bei Kindern definiert als eine Blutdruckerhöhung über der 95. Perzentile bei einer ambulanten Messung in einer Klinik oder Praxis, wohingegen sich die außerhalb einer Klinik oder Praxis erhobenen Blutdruckwerte bei diesen Patienten im Normbereich bewegen. (Hornsby et al., 1991; Sorof und Portman, 2000; Matsuoka et al., 2002; Gerin et al., 2006). Vor endgültiger Diagnosestellung einer Hypertonie durch eine einmalige Messung in der Praxis oder Ambulanz wird der Stellenwert der 24-Stunden-Blutdruckmessung betont. (Sorof und Portman, 2000). Baumgart et al. beschrieben schon 1990 in einer Studie, dass initial als hyperten diagnostizierte Patienten bei auffälligen Werten in der Praxis eine unauffällige 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung zeigten. (Baumgart et al., 1990).

1.1.3 Masked hypertension

Eine weitere Sonderform der Hypertonie ist die „masked hypertension“ (MH), bei welcher die Patienten bei der Selbstmessung zu Hause oder im Rahmen der 24-Stunden-Blutdruckmessung höhere Werte des Blutdruckes als in der Praxis oder Klinik aufweisen (Matsuoka und Awazu, 2004; Lurbe et al., 2005).

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Prävalenz der MH im Kindesalter. Sie reichen von 5,7 % in einer untersuchten Gruppe von 592 Kindern (Lurbe et al., 2005), bis hin zu 11 % (Matsuoka und Awazu, 2004). In dieser Arbeit von Matsuoka et al. wurde bei 136 Kindern in 11 % (n =15 Patienten) eine maskierte Hypertonie nach-

gewiesen. Die Prävalenz war bei Jungen größer als bei Mädchen, das Alter hatte keinen Einfluss auf das Vorhandensein dieser Form der Hypertonie.

Insgesamt wird die Prognose der WCH und der MH in der Literatur kontrovers diskutiert. (Gustavsen et al., 2003; Lurbe et al., 2005).

Pierdomenico beschrieb, dass das Risiko für kardiovaskuläre Folgeschäden bei Vergleich von normotensiven Patienten zu Patienten mit einer WCH keinen signifikanten Unterschied erkennen ließ. Jedoch zeigte sich in mehreren Studien in den Patientengruppen mit einer maskierten Hypertonie ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Folgeschäden. (Pierdomenico und Cuccurullo, 2010). Ebenso wurde von Björklund et al beschrieben, dass bei Erwachsenen mit einer maskierten Hypertonie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht. (Björklund et al., 2003).

Die oben genannten Phänomene der WCH („white coat hypertension“) und der MH („masked hypertension“) können durch die Kombination einer Gelegenheitsblutdruckmessung und der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung aufgedeckt werden. (Sorof und Portman, 2000).

1.2 Blutdruckmessung

1.2.1 Einführung

Für die Diagnosestellung, das Management und die Therapiekontrolle der arteriellen Hypertonie ist genauso wie im Erwachsenenalter auch in der Pädiatrie die Blutdruckmessung entscheidend. Hier stehen unterschiedliche nicht-invasive Möglichkeiten zur Verfügung. Man unterscheidet die Gelegenheitsblutdruckmessung in einer Ambulanz oder Praxis, die häusliche vom Patienten selbst durchgeführte Blutdruckmessung und die 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung (24h-ABPM). (Bald et al., 1994; Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009). Die 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung ist eine essentielle Methode in der weiteren Diagnostik der arteriellen Hypertonie sowohl beim Erwachsenen als auch beim Kind. (Khan et al., 2000; Koshy et al., 2005). In einer Arbeit von Gellermann et al. wurde über die erfolgreiche Anwendung der 24-Stunden-Blutdruckmessung auch bei Kindern im Alter von weniger als 6 Jahren berichtet, so dass mittels dieser Methode Messungen und deren Interpretation möglich war. (Gellermann et al., 1997).

Die ambulante Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden gewährleistet eine objektive und reproduzierbare Bestimmung des Blutdruckes. Tagesverlaufsabhängige Schwankungen werden durch wiederholte Messungen genau wiedergegeben. Im Vergleich zur Gelegenheitsblutdruckmessung zeigt die 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung eine höhere Zuverlässigkeit (Reusz et al., 1994; Gavrilovici et al., 2004), und in mehreren Studien konnte die bessere Reproduzierbarkeit der 24-h-ABPM im Kindesalter nachgewiesen werden. (Sorof und Portman, 2000).

1.2.2 Messvorgang

Während der Messung über 24 Stunden sollte der Patient den normalen Tagesablauf beibehalten und keine außergewöhnlichen Anstrengungen ausüben. (Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009). Für eine adäquate Auswertung gelten die Richtlinien, dass mindestens 40 gültige Messungen über insgesamt 24 Stunden mit keiner längeren Pause als 2 Stunden aufgezeichnet werden (Williams et al., 2004). Eine korrekte Messung des Blutdruckes erfordert, dass eine passende und den Empfehlungen entsprechende Manschette gewählt wird. Bei der Auswahl orientiert man sich an der Länge und am Durchmesser des rechten Oberarms des Kindes. (Clausen et al., 1999; National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004; Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2009). Bei der Verwendung von zu kleinen Manschetten werden ggf. zu hohe Blutdruckwerte gemessen, bei der Verwendung von zu großen Manschetten besteht die Gefahr, dass zu niedrige Werte gemessen werden. (Gomez-Marin et al., 1992). Die Auswirkung von unterschiedlichen Armpositionen während der Blutdruckmessung wurde von Netea et al. beschrieben. (Netea et al., 1999). Bei der einzelnen Blutdruckmessung sollte der Arm locker und nicht angespannt gehalten werden. (Soergel et al., 1997).

Die oszillometrische Messmethode basiert auf dem Prinzip, dass Gefäßwandschwingungen (Oszillationen) von der Arterie auf die Blutdruckmanschette übertragen und gemessen werden. Aus dem so bestimmten mittleren arteriellen Druck (MAD) werden der systolische und der diastolische Blutdruck anhand von Algorithmen berechnet. (Butani und Morgenstern, 2003).

Es hat sich gezeigt, dass im Vergleich zur Gelegenheitsblutdruckmessung die 24-Stunden-Blutdruckmessung aussagekräftiger auch hinsichtlich der Gesamtprognose ist. (Mancia und Parati, 2003).

1.2.3 Dipping

Mit Hilfe eines tragbaren Messgerätes erfolgt im Rahmen des ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) eine zu bestimmten Zeitpunkten programmierte Messung des Blutdruckes tagsüber und nachts, und eine Beobachtung in nicht-medizinischer Umgebung wird ermöglicht. (Wühl et al., 2002). Durch die 24h-ABPM werden somit auch zirkadiane Veränderungen registriert. (Cicconetti et al., 2007; Williams et al., 2004). Hadtstein et al. wiesen 2004 in einer Studie mit 938 gesunden Schulkindern bei 90 % dieser Kinder einen zirkadianen Rhythmus nach, welcher mit Hilfe der Blutdruckmessung über 24 Stunden registriert wurde. (Hadtstein et al., 2004).

Man weiß, dass der systolische und der diastolische Blutdruck normalerweise einen nächtlichen Abfall zeigen (Cicconetti et al., 2007). Somit kann ein dipping, welches bei Erwachsenen ein prozentuales Absinken des nächtlichen Blutdruckes um 10 % oder mehr beschreibt, registriert werden. (Cuspidi et al., 2004; Seeman et al., 2005; Cicconetti et al., 2007). Bei ausbleibendem Absinken des Blutdruckes im Vergleich vom Tag zur Nacht kann andernfalls das sogenannte non-dipping aufgedeckt werden (Cuspidi et al., 2007; Cicconetti et al., 2007), welches sich mit dieser Definition bei den Erwachsenen etabliert hat.

Die ausbleibende Reduktion des nächtlichen Blutdruckes steht bei Erwachsenen mit einer höheren Inzidenz von Endorganschäden in Verbindung. (Dimsdale et al., 2000; Liu et al., 2003; Mancia und Parati, 2003; Ben-Dov et al., 2005; Cuspidi et al., 2004; Routledge et al., 2007). Diese sogenannten Endorganschäden beinhalten somit Schäden, vor allem am Herzen, Gehirn und der Niere. Zu nennen sind z.B. der akute Myokardinfarkt, Schlaganfall etc. (Cicconetti et al., 2007).

Die bei Erwachsenen gültige Definition des verminderten dippings bis hin zum non-dipping kann bei Kindern mit einer sekundären Hypertonie häufiger nachgewiesen werden als bei Kindern mit einer primären arteriellen Hypertonie. (Seeman et al., 2005). Auch bei Erwachsenen mit einer renal bedingten Hypertonie beschrieben Timio et al. das Phänomen des non-dippings. (Timio et al., 1995).

1.2.4 Blood pressure load

Blood pressure load (BP load) bezeichnet im Rahmen der 24-Stunden-Blutdruckmessung den prozentualen Anteil, der die über der 95. Perzentile gemessenen Blutdruckwerte widerspiegelt. (Zachariah et al., 1988). Bei Erwachsenen spricht man von einem erhöhten BP load, wenn mehr als 30 % der gemessenen Werte oberhalb der 95. Perzentile liegen. (Khan et al., 2000).

In der Literatur finden sich die etablierten Begriffe des dippings und des blood pressure loads nur bei Erwachsenen, bei Untersuchungen im Kindesalter werden lediglich ähnliche Phänomene beschrieben.

1.2.5 Interpretation ABPM und SDS-Werte

Die Interpretation der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung zeigte lange Zeit Schwierigkeiten dahingehend, dass es keine festgelegten Grenzen für den Tages- und Nachtbereich gab. Diaz und Garin beschrieben in einer Studie die Relevanz der festgelegten Grenzen, da diese die entsprechenden Mittelwerte stark beeinflussen können. (Diaz und Garin, 2007). Des Weiteren weiß man, dass Höhe und Normalbereich des Blutdruckes bei Kindern nicht normalverteilt sind, da keine alleinige Abhängigkeit vom Alter besteht, sondern weitere Faktoren wie Größe und Gewicht den Blutdruck beeinflussen. (Diaz und Garin, 2007; Chiolero et al., 2008).

Wühl et al. haben durch Modifikation der LMS-Methode nach Cole und Green (Cole, 1990; Cole und Green, 1992) ermöglicht, dass die mittels ABPM erhobenen Blutdruckwerte in normalverteilte und unabhängige SDS-Werte (standard deviation score) umgeschrieben werden konnten. (Wühl et al., 2002). Dadurch sind nun vergleichende, statistische Auswertungen im Kindes- und Jugendalter möglich geworden.

1.3 Orale Kontrazeption

1.3.1 Einführung

Ein großer Teil der Frauen im reproduktiven Alter in Deutschland verwendet verschiedenste Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption). Derzeit befinden sich ca. 17,2 Mio. Frauen (41 % aller Frauen) im reproduktiven Alter. (Gorenoi et al., 2007). Es kommen hormonelle Produkte und nicht-hormonelle Produkte zum Einsatz. Die orale Kontrazeption in Form der sogenannten „Pille“ ist eine gängige und oft angewandte Methode zur Verhütung, die Effektivität und Compliance sind groß. (Nessa et al., 2006). Die Methode der Verhütung durch die gezielte Gabe von Sexualsteroiden (Östrogene und Gestagene) während des Ovarialzyklus wurde 1960 in den USA von den Biochemikern Gregory Pincus und dem aus Österreich stammenden Carl Djerassi entwickelt. (Gorenoi et al., 2007).

1.3.2 Bekannte Nebenwirkungen

Ungünstige Effekte in Assoziation zur Einnahme der „Pille“ zeigten sich schon in den 60er Jahren kurz nach der Markteinführung, z.B. als ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen. Es wurde von hämorrhagischen Infarkten, Herzinfarkten und venösen Thrombosen berichtet. (Nessa et al., 2006). Im Rahmen von Modifizierungen der Produkte sollte das Nebenwirkungsrisiko gemindert werden.

In neueren Studien zeigt sich fortbestehend, dass das Risiko zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen bei Einnahme der „Pille“ steigt, wenn zusätzliche prädisponierende Faktoren wie Übergewichtigkeit, Diabetes mellitus und Nikotinabusus vorliegen. (Hannaford, 2000; Nessa et al., 2006). Brito et al. betonten ebenfalls die Assoziation zwischen der Hormontherapie in Form der „Pille“ und des Risikos für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. (Brito et al., 2011). Die Gefahr für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie wurde von Wei et al. bei Vorhandensein des Risikofaktors Dyslipidämie in Kombination mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva beschrieben. (Wei et al., 2010). Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva beschäftigte Labots im Jahr 2010. Er berichtete darüber, dass bei den untersuchten Frauen im Alter zwischen 18 und 36 Jahren eine Normalisierung der Blutdruckwerte nach Absetzen der oralen kontrazeptiven Medikation zu sehen war. (Labots et al., 2010). Auch Pimenta beschrieb in seiner Arbeit die enge Korrelation zwischen der Einnahme einer oralen Kontrazeption und der Entwicklung von Bluthochdruck bei Frauen. (Pimenta, 2012). Bluthochdruck ist bei Erwachsenen als Risikofaktor für die Entstehung von Schlaganfällen bekannt. Balci et al. untersuchten eine Patientengruppe nach stattgehabtem Schlaganfall im Alter von weniger als 47 Jahren, und nannten unterschiedliche Risiken in der Ätiologie. Mit 45 % war die arterielle Hypertonie Hauptrisikofaktor. Dahinter reihten sich Nikotinabusus (37 %), Hyperlipidämie (35,4 %), Diabetes mellitus (17 %) sowie bei Frauen die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (25 %) ein (Balci et al., 2011).

D'Souza veröffentlichte die Arbeit „Risks and benefits of oral contraceptive pills“, welche sich u.a. mit der Beeinflussung des Blutdruckes durch orale Kontrazeptiva beschäftigte. In zwei Kohortenstudien wurde eine ca. doppelt erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Hypertonie bei Patientinnen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva beschrieben. (D'Souza und Guillebaud, 2002). Das Risiko für einen erhöhten Blutdruck stieg mit der Anwendungsdauer und fiel nach Absetzung der Medikation ab. Auch Dong et al beschrieben in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1994, dass bei Gegenüberstellung gemesse-

ner Blutdruckwerte zweier Populationen, sowohl der mittlere systolische, als auch der mittlere diastolische Wert von Frauen mit einer oralen Kontrazeption über den Blutdruckwerten von Frauen ohne orale Kontrazeption lagen. (Dong et al., 1997).

Der Einfluss einer oralen Kontrazeption auf den Blutdruck war Inhalt einer weiteren Arbeit von Godslund et al.. 1189 gesunde Frauen im Alter von 28,0 bis 32,5 Jahren wurden in diese Arbeit eingeschlossen. Nach Einnahme einer oralen Kontrazeption wurde ein Anstieg des Blutdruckes beobachtet. (Godslund et al., 1995).

2. Fragestellung und Zielstellung

Das Risiko zur Entwicklung von Blutdruckerhöhungen ist als Nebenwirkung einer medikamentösen kontrazeptiven Therapie im Erwachsenenalter bekannt. (Hussain, 2004; Curtis et al., 2006).

Somit stellte sich in dieser Arbeit die Frage, ob man bei gesunden Mädchen eine durch Kontrazeptiva ausgelöste Blutdruckerhöhung nachweisen kann. Das Untersuchungsziel mit Hilfe der ambulanten Langzeitblutdruckmessung (ABPM - ambulatory blood pressure monitoring) war die Analyse der Blutdruckwerte (Tages- und Nachtwerte sowie 24-Stunden-Werte) vor und nach bzw. unter Einnahme oraler Kontrazeptiva, welche über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten eingenommen wurden. Des weiteren war von Interesse, ob bei Vorliegen zusätzlicher Faktoren, wie z.B. einem erhöhten BMI im Zusammenspiel mit der Einnahme der „Pille“ Blutdruckveränderungen gesehen werden konnten.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Fragen:

1. Gibt es unter der Einnahme der oralen Kontrazeptiva einen signifikanten Anstieg des systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Blutdruckes im Gesamtkollektiv bzw. gibt es eine signifikante Anzahl hypertensiver Patienten?
2. Nimmt die Zahl der Patienten mit einem pathologischen dipping bzw. non-dipping oder einem pathologischen blood pressure load signifikant zu?
Zeigen sich somit Veränderungen des Blutdruckes im Sinne eines fehlenden oder verminderten nächtlichen Blutdruckabfalls unter bzw. nach Einnahme der „Pille“?
3. Kann ein Zusammenhang zwischen Blutdruckveränderungen im Sinne eines Blutdruckanstieges und gegebenen Faktoren wie höherem Gewicht bzw. größerem BMI unter der Einnahme einer oralen Kontrazeption gesehen werden?

3. Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Es handelte sich bei dieser Arbeit um eine prospektive Studie, bei der eine wiederholte Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden in einem zufällig ausgewählten Probandenkollektiv erfolgte. Der Einfluss auf den Blutdruck einer mindestens 3-monatigen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums wurde untersucht.

Vor Beginn der ersten Messungen im Oktober 2006 wurde der Untersuchungsplan der Arbeit mit der Fragestellung einer Beeinflussung des Blutdruckes durch orale Kontrazeptiva von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt genehmigt.

Vor dem Hintergrund der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen einer medikamentösen kontrazeptiven Therapie und einem Blutdruckanstieg besteht, wurden für diese Studie gesunde Probandinnen im Alter von 14-18 Jahren aus gynäkologischen Praxen im Raum Halle gesucht. Bei den gesunden Mädchen wurde vor und 3-5 Monate nach Beginn einer medikamentösen Kontrazeption eine ambulante Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden durchgeführt.

Studiendesign und Inhalt wurde mit acht niedergelassenen Gynäkologen aus Halle besprochen. Von den initial acht angesprochenen Praxen trugen drei Praxen zur Studie bei. Mittels eines Fragebogens wurden Ein- und Ausschlusskriterien diskutiert (s. Anhang). Den niedergelassenen Gynäkologen wurden schriftlich formulierte Patienteninformationsschreiben, Elterninformationen zur Erläuterung der Studie und Einverständniserklärungen für ihre Patientinnen übergeben.

Vor Einschluss in die Studie und Beginn wurden die Probandinnen und deren Eltern mündlich sowie mit oben genannten Informationsblättern über den Inhalt der Studie aufgeklärt. Sie wurden darauf hingewiesen, dass alle Daten pseudonymisiert verarbeitet werden und dass sie jederzeit ohne Nennung von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden können.

Die Probandinnen und Erziehungsberechtigten gaben schriftlich ihr Einverständnis, dass die beteiligten Untersucher Einsicht in die Krankenakten und Protokolle der 24-Stunden-Blutdruckmessungen nehmen durften.

Die Informationsblätter (Patienteninformation, Elterninformation) sowie die Einverständniserklärung zur Teilnahme befinden sich im Anhang.

3.2 Studienteilnehmer

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

a.)

Einschlusskriterien für die Studienteilnehmerinnen war ein Alter zwischen 14-18 Jahren. Die Mädchen sollten bis dato keine oralen Kontrazeptiva eingenommen haben. Die schriftliche Einverständniserklärung der Probandinnen und der Eltern war Voraussetzung an der Teilnahme. Mittels eines Anamnesebogens wurden die Probandinnen kategorisiert (s. 3.2.2). Ein sonomorphologischer Normalbefund der Nieren war Voraussetzung vor Beginn der Blutdruckmessungen.

Weiterhin wurden für die Auswertung zwei auswertbare ABPM-Profile (ambulatory blood pressure monitoring) benötigt, eines vor Beginn mit der „Pille“ und das zweite nach mindestens 3 Monaten. Es wurden nur solche Blutdruckprofile ausgewertet, die eine zuvor definierte Mindestanzahl an gültigen Messungen enthielten (siehe Kapitel 3.4.1).

b.)

Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 14 Jahre und über 18 Jahre, bekannte Vorerkrankungen, eine schon bestehende Medikation mit einem oralen Kontrazeptivum und die Einnahme von Medikamenten mit gesicherter Beeinflussung des kardio-pulmonalen Systems sowie eine im Speziellen in Hinsicht auf die Nieren oder das Herz-Kreislauf-System auffällige Anamnese, Klinik und Sonographie.

Des Weiteren wurden im Verlauf Probandinnen, welche initial durch eine unauffällige Anamnese, Klinik und Sonographie eingeschlossen worden waren, von der Studie ausgeschlossen, wenn die Anforderungen für eine gültige Blutdruckmessung über 24 Stunden nicht erfüllt worden waren. (s. Kapitel 3.4.1).

In dieser Arbeit wurden während laufender Studie nach ungültiger Blutdruckmessung drei von initial 14 Probandinnen ausgeschlossen.

3.2.2 Anamnesebogen

Mittels eines Anamnesebogens wurden sowohl die Menarche als auch derzeitige Zyklusdauer und Regelmäßigkeit erfragt. Wichtige klinisch-anamnestische Angaben waren Vorerkrankungen, unter besonderer Berücksichtigung von Herz-Kreislauf- sowie Nierenerkrankungen. Es wurden Geburtsgewicht, Geburtsgröße und der ehemals errech-

nete Geburtstermin erfragt. Das vorgesehene Kontrazeptivum wurde notiert, und es wurde nach einer Komedikation gefragt, (siehe Anhang Anamnesebogen).

3.2.3 Größen- und Gewichtsmessung

Bei Einwilligung in die Studie wurde im Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle die Körpergröße mit Hilfe eines Keller-Stadiometers und das Gewicht der Teilnehmerinnen gemessen.

3.3 Testparameter

3.3.1 Labor

Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Cl), Parameter des Fettstoffwechsels (LDL, HDL, Cholesterin, Triglyceride), Kreatinin und Harnstoff wurden mittels COBAS INTEGRA der Firma Roche bestimmt.

3.3.2 Bildgebendes Verfahren

Es wurde eine standardmäßige Abdomensonographie mit dem Gerät Toshiba Applio mit einem Schallkopf 5 MHz beider Nieren und der Blase durchgeführt. Die Nieren wurden jeweils einzeln in ihrer Größe (Länge, Breite und Tiefe) und ihrem Volumen bestimmt. Eine dopplersonographische Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Die sonographischen Untersuchungen dieser Studie wurden entsprechend der standardisierten Untersuchungsabläufe der DEGUM von Herrn PD Dr. L. Patzer, Chefarzt für Kinder- und Jugendmedizin des St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses Halle, durchgeführt.

3.3.3 Erhebung der Blutdruckwerte, Messung

Die ambulante Blutdruckmessung (ABPM) erfolgte mit dem Gerät ABPM Monitor 90121 der Firma Space Labs Medical Inc. (Redmond, Washington, USA).

Das Anlegen der für die jeweilige Studienteilnehmerin geeigneten Blutdruckmanschette erfolgte nach den klinischen Untersuchungen im Krankenhaus. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Auswahl der Manschettengröße anhand des Oberarmumfangs

entsprechend den Empfehlungen erfolgte (s. oben). Die Blutdruckmanschette wurde in Herzhöhe über der Arteria brachialis des nicht dominanten Armes platziert.

Die technischen Funktionen des Gerätes wurden den Probandinnen und den Eltern erklärt.

Die Programmierung des Gerätes erfolgte nach den Richtlinien, dass tagsüber alle 15 Minuten automatisch Messungen des Blutdruckes aufgezeichnet und gespeichert wurden. Nachts wurde der Blutdruck automatisch nach einem festgelegten Zeitintervall von 30 Minuten bestimmt. Insgesamt wurde der ABPM Monitor für mindestens 24 aufeinanderfolgende Stunden getragen. Der einzelne Messvorgang hatte jeweils eine Dauer von ca. 20-30 Sekunden.

Das Gerät ABPM Monitor basiert auf der oszillometrischen Messmethode zur Blutdruckmessung. Die Manschette dient als Sensor der Druckoszillationen (s. oben).

Die Patientinnen wurden darüber informiert, dass eine exakte Messung bei möglichst ruhig gehaltenem Arm zu erreichen war. Somit wurde versucht, eine Beeinflussung durch übermäßige körperliche Aktivität zu vermeiden. Weiterhin wurden sie gebeten, ihren normalen Tagesablauf beizubehalten.

Nach 3-5 Monaten erfolgte die zweite Blutdruckmessung zum Vergleich der Blutdruckwerte mit erneuter Erfassung von Größe und Gewicht sowie unter der Voraussetzung, dass die kontrazeptive Medikation der medizinischen Empfehlung entsprechend eingenommen worden war.

3.4 Messwertanalyse und statistische Auswertung

3.4.1 Messwertanalyse

Die Auswertung erfolgte mit dem Spacelabs-Programm unter Verwendung der größenadaptierten Normwerte von Soergel et al. (Soergel et al., 1997). Somit wurde ein Blutdruckprofil erstellt.

Folgende Kriterien wurden für eine gültige 24-Stunden-Blutdruckmessung gefordert:

- 40 gültige Messungen / 24 Stunden
- keine längere Pause als 2 Stunden
- mindestens 8 gültige Messungen in dem Zeitraum von 0 Uhr bis 6 Uhr

Mit Hilfe der 24-Stunden-Blutdruckmessung wurden folgende Werte erhoben:

- Anzahl der erfolgreichen Messungen insgesamt
- zu den einzelnen Messungen der aktuelle systolische und diastolische Blutdruck sowie der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz
- der Mittelwert des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes über 24 Stunden
- der Mittelwert der Herzfrequenz über 24 Stunden
- die nächtliche Blutdruckabsenkung (dipping)
(dipping bezeichnet die nächtliche systolische und diastolische Blutdruckabsenkung im Vergleich zu den Tageswerten. Anhand dieser Definition wird zwischen „dippern“ (RR-Absenkung $\geq 10\%$) und „non-dippern“ (RR-Absenkung $< 10\%$) unterschieden.)
- der blood pressure load (BP load) im Tages- und Nachtintervall (blood pressure load ist der Wert, der den prozentualen Anteil der gemessenen Blutdruckwerte $> 95.$ Perzentile angibt. Dieser wurde von den Spacelabs-Monitoren automatisch registriert).

Die Zeitrahmeneinteilung erfolgte dabei nach Soergel. (Soergel et al., 1997)

→ Tagesmessungen: alle Messungen zwischen 8.00 Uhr und 20.00 Uhr

→ Nachtmessungen: alle Messungen zwischen 0.00 Uhr und 6.00 Uhr

3.4.2 Weitere Auswertung / Transformation in SDS-Werte

Mit Hilfe der Analyse-Software Chronos fit (<http://www.chronopharmacology.de/software.htm>), entwickelt vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Heidelberg, erfolgte die Analyse der Messwerte. Die Rohdaten der Blutdruckmessung wurden in Form eines Rpt-Files in Chronos fit eingelesen. So konnten die erhobenen Daten der einzelnen Probandinnen in 24-Stunden-Durchschnittswerte für den systolischen, den diastolischen und den mittleren arteriellen Druck sowie für die Herzfrequenz umgewandelt werden. Es wurden des Weiteren unter Berücksichtigung der Tages- und Nachtdefinition in Stunden (s. 3.4.1) jeweils der durchschnittliche Tag- und Nachtwert des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Druckes sowie der Herzfrequenz ermittelt.

Daraufhin wurden die errechneten Daten mit Hilfe der modifizierten LMS-Korrektur (mittels Einteilung nach Größe) nach Wühl et al. in eine normal verteilte Form transformiert. Die LMS-Methode ermöglicht eine vergleichende Gegenüberstellung auf der Basis von SDS-Werten (standard deviation score), um die erhaltenen Blutdruckwerte

unabhängig von Alter, Größe und Gewicht auswerten und miteinander vergleichen zu können. (Wühl et al., 2002).

Hierbei werden 3 Parameter berücksichtigt:

[L (Box-cox-power-Transformation), M (Median) und S (Variationskoeffizient)]

Die Berechnung des SDS erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{SDS} = \frac{[(Y / M(t))^{L(t)} - 1]}{(L(t) \times S(t))}$$

Dabei entspricht Y dem individuellen systolischen oder diastolischen Blutdruck, M ist der Median, S der Variationskoeffizient und L entspricht dem Grad der Schiefe.

Weitere verwendete Formeln:

$$\text{Body-Mass-Index (BMI) [kg/m}^2] = \frac{\text{Gewicht(kg)}}{(\text{Größe(m)})^2}$$

3.4.3 Computergestützte statistische Auswertverfahren

Von den erhaltenen biometrischen Daten, den Blutdruck- und Laborwerten wurde zunächst eine deskriptive Statistik erstellt, die Median, Maximum und Minimum umfasste.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Statistica, Version 4.5. Der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben kam zur Anwendung. Mit Hilfe des angewandten statistischen Verfahrens (Wilcoxon-Test) wird der Zusammenhang der Daten einer Patientengruppe zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten beschrieben. Sämtliche Rechnungen wurden mit Microsoft Excel sowie mit dem Statistikprogramm Statistica durchgeführt.

Die graphischen Darstellungen dieser Arbeit wurden mithilfe des Programms Graph-Pad-Prism 3.0 (<http://www.graphpad.com/prism/prism.htm>) und Microsoft Excel erstellt.

4. Ergebnisse

4.1 Biometrische Daten / Studienpopulation

4.1.1 Alter

Die Patientinnen waren bei der 1. Messung zwischen 14,8 und 17,3 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 16,03 Jahren.

Bei der 2. Messung betrug das mediane Alter 16,5 Jahre (die jüngste Probandin war nun 15,2 Jahre alt, die älteste Probandin 17,6 Jahre).

Die mediane Zeitspanne zwischen den Untersuchungszeitpunkten lag bei 5 Monaten. (siehe Abb. 1).

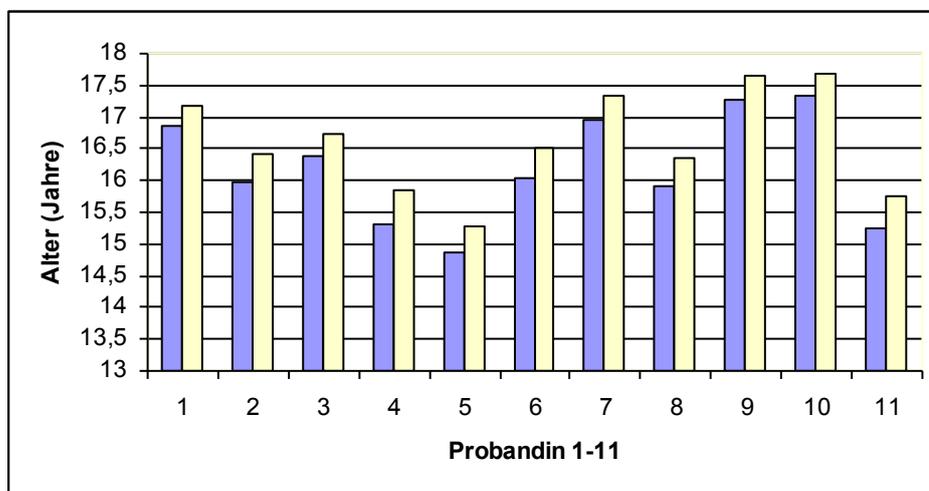


Abb. 1: Alter in Jahren der Probandinnen zur 1. und 2. Messung

4.1.2 Größe, Gewicht und BMI

Die Probandinnen hatten eine Größe von 168 cm bis 179 cm, dieses entsprach der 50.-97. Perzentile. Der ermittelte Median der Größe lag bei 171 cm. Das Gewicht lag zwischen 52 kg und 85 kg (Median 59 kg), entsprechend der 25.-97. Perzentile.

(„Somatogramm Mädchen bis 18 Jahre" nach Brandt und Reinken, 1988).

Dieses entsprach einem Body-Mass-Index zwischen 17,7 und 27,8 kg/m², welches im Kindesalter der Perzentile P <10 bis P 97 zugeordnet werden kann, mit einem ermittelten Median von 20,7 kg/m² für das Kollektiv.

Keine der Patientinnen lag mit der Größe und dem Gewicht nach dem „Somatogramm Mädchen bis 18 Jahre“ nach Brandt und Reinken oder dem BMI unterhalb der 3. Perzentile oder oberhalb der 97. Perzentile.

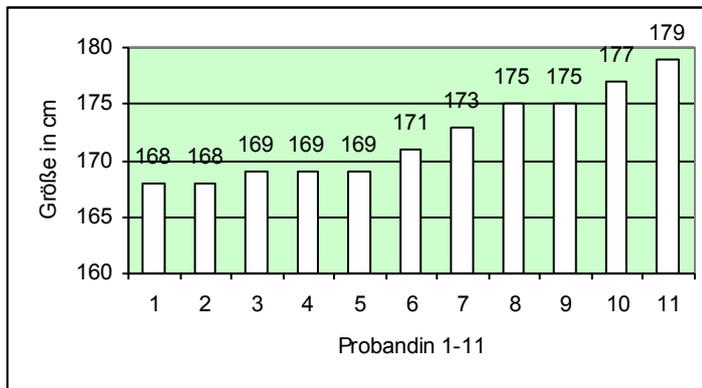


Abb. 2: Größe der Probandinnen (in cm)

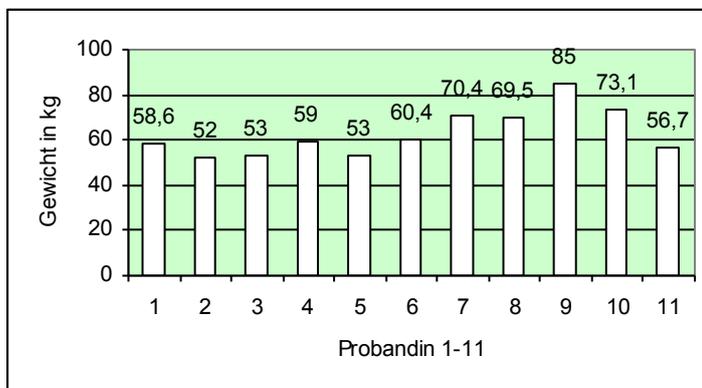


Abb. 3: Gewicht der Probandinnen (in kg)

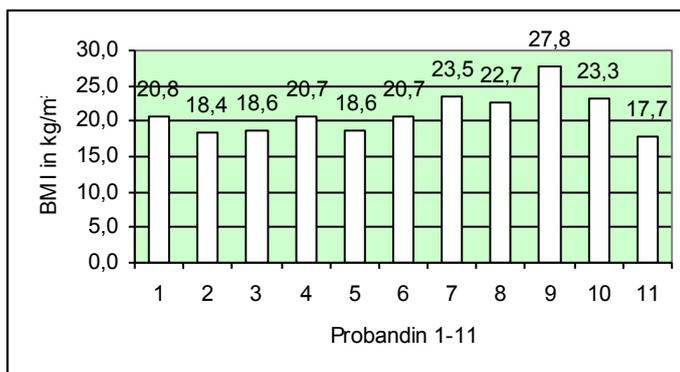


Abb. 4: BMI der Probandinnen (in kg/m²)

4.1.3 Ultraschall

Bei jeder eingeschlossenen Probandin konnte durch diese Untersuchung ein sonomorphologischer Normalbefund des Harntraktes nachgewiesen werden.

4.1.4 Laborergebnisse

Aufgrund der geringen Zustimmung zur Blutentnahme seitens der jungen Frauen wurden die bei drei Probandinnen erhobenen Laborergebnisse bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend und die Studienpopulation beschreibend, fielen insgesamt, wie unter 3.2.1 erwähnt, drei von initial 14 eingeschlossenen Probandinnen durch Fehler bei der 24-Stunden-Blutdruckmessung, z.B. in Form einer unzureichenden Anzahl von Messungen, oft bedingt durch eine Non-Compliance, aus und konnten somit nicht in die Studienpopulation miteinbezogen werden.

4.2 Ambulante Langzeitblutdruckmessung

Durch die erste Blutdruckmessung über 24 Stunden wurden zwei der insgesamt 11 Probandinnen anhand der Rohwerte nach den veröffentlichten Blutdruckwerten unter Berücksichtigung der Größe von Wühl et al. als tendenziell prähypertensiv eingeordnet. (Wühl et al., 2002).

Diese beiden Probandinnen P 7 und P 9 zeigten initial einen systolischen Durchschnittswert von 127,37 mm Hg (P 7) und 127,17 mm Hg (P 9) am Tag. (Referenzbereich systolischer RR am Tag (Größe 175 cm): 127,6 mm Hg (90. Perzentile); 129,9 mm Hg (95. Perzentile)). Diastolisch wurde bei ihnen ein Durchschnittswert von 72,98 mm Hg (P 7) und 78,51 mm Hg (P 9) am Tag gemessen. (Referenzbereich diastolischer RR am Tag (Größe 175 cm): 79,8 mm Hg (90. Perzentile); 81,7 mm Hg (95. Perzentile)).

In der Nacht zeigte eine dieser beiden Probandinnen (P 7) einen noch unterhalb der 90. Perzentile liegenden systolischen Blutdruck mit einem Durchschnittswert von 109,53 mm Hg. (Referenzbereich systolischer RR in der Nacht (Größe 175 cm): 111,2 mm Hg (90. Perzentile); 114,0 mm Hg (95. Perzentile)).

4.2.1 Rohwerte 24h- Messungen

Im Folgenden wird die Messung vor Einnahme oraler Kontrazeptiva 1. Messung genannt, die Messung nach Einnahme oraler Kontrazeptiva 2. Messung.

In diesem Teil der Ergebnisse wird auf den Vergleich der 24-Stunden-Blutdruckmessungen der 1. und 2. Messung eingegangen. Die Gegenüberstellung beinhaltet den Vergleich der Mediane des systolischen und des diastolischen 24h-Wertes und den Vergleich des Medianes des mittleren arteriellen Druckes für 24 Stunden sowie die Darstellung der Einzelwerte der 11 Probandinnen.

Es werden keine statistischen Analysen angewandt, da es sich um Rohwerte handelt, welche zwar im klinischen Alltag unentbehrlich und von größter Bedeutung sind, jedoch in der Literatur erst durch Transformation mittels LMS-System in SDS-Werte (standard deviation score) vergleichbar werden.

Die Ergebnisse (Maximalwert, Minimalwert und Median im Vgl. 1. Messung / 2. Messung) sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: 24h-Blutdrücke (syst., diast., MAD), 1. Messung / 2. Messung

	1. Messung			2. Messung		
	Median (mm Hg)	Maximum (mm Hg)	Minimum (mm Hg)	Median (mm Hg)	Maximum (mm Hg)	Minimum (mm Hg)
24-h systolisch	109,83	123,24	97,06	107,95	129,55	98,35
24-h diastolisch	68,47	73,5	59,7	66,8	76,18	58,74
24-h MAD	82,85	89,13	72,56	81,02	90,62	73,54

a.) systolischer Blutdruck

Bei Gegenüberstellung des Medianes des systolischen Blutdruckes über 24 Stunden insgesamt zeigte sich eine Differenz von 1,88 mm Hg. Der Median der 1. Messung lag höher als der Median der 2. Messung. Der errechnete Maximalwert des systolischen Blutdruckes über 24 Stunden war in der 2. Messung größer als der der 1. Messung.

Bei Vergleich der Einzelwerte der 11 Probandinnen miteinander sah man in 4 Fällen (36 %) einen Abfall des systolischen Blutdruckes über 24 Stunden, bei insgesamt 7 der 11 Probandinnen (64 %) war ein Anstieg zu verzeichnen.

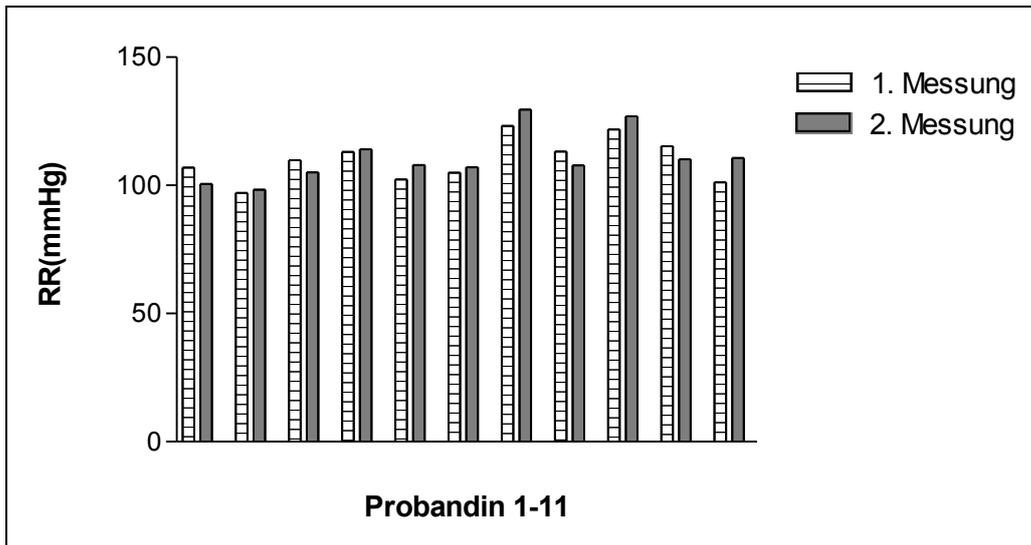


Abb. 5 : Systolischer 24h-Blutdruck vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva, Probandin 1-11.

b.) diastolischer Blutdruck

Die Differenz des Medianes der diastolischen Blutdruckmessung über 24 Stunden lag bei 1,67 mm Hg. Durch die 2.Messung wurde ein im Vergleich zur 1.Messung niedrigerer Median ermittelt. Der Maximalwert des diastolischen Blutdruckes über 24 Stunden lag bei der 2. Messung höher.

Bei Analyse der Einzelwerte der 11 Probandinnen vor und nach Einnahme oraler Kontrazeptiva sah man bei 7 Probandinnen (64 %) einen Abfall des diastolischen Blutdruckes über 24 Stunden. In 36 % (n = 4) konnte ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes gesehen werden.

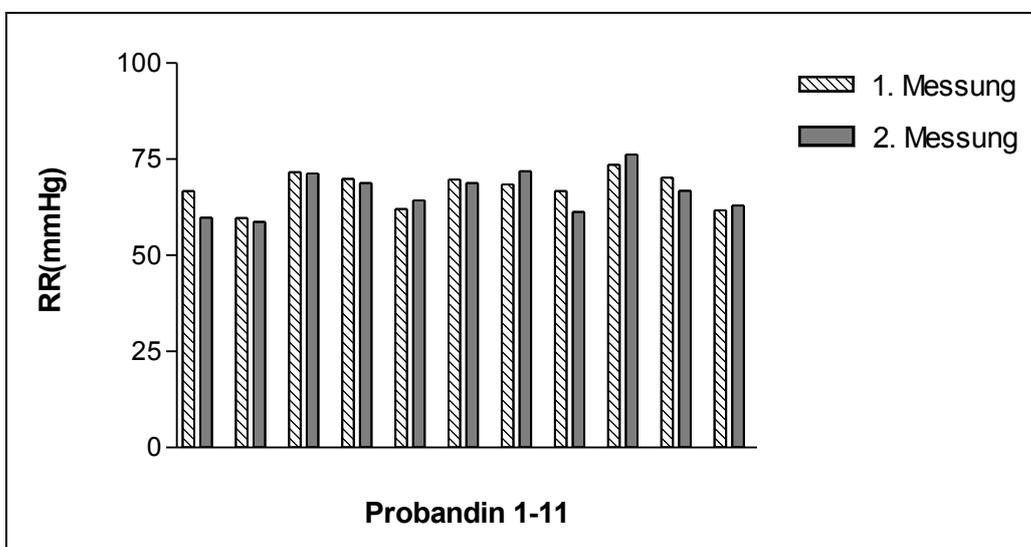


Abb. 6 : Diastolischer 24h-Blutdruck vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva, Probandin 1-11.

c.) mittlerer arterieller Blutdruck

Bei Vergleich des Medianes des mittleren arteriellen Druckes über 24 Stunden zeigte sich eine Differenz von 1,83 mm Hg. Der Median der 2. Messung war kleiner als der Median der 1. Messung. Der errechnete Maximalwert lag bei der 2. Messung höher als der Wert der 1. Messung.

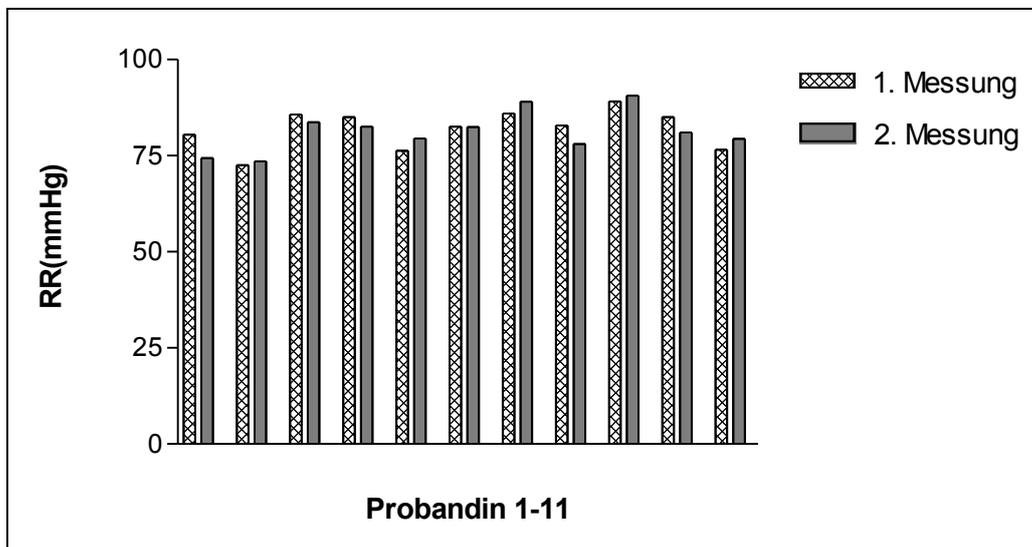


Abb. 7 : Mittlerer arterieller 24h-Blutdruck vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva, Probandin 1-11.

Bei Vergleich der Einzelwerte der 11 Probandinnen miteinander sah man in 55 % (n = 6) einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes über 24 Stunden, bei 5 Probandinnen (45 %) war ein Anstieg zu verzeichnen.

4.2.2 Rohwerte Blutdruckmessung am Tag

Bei Vergleich der Mediane des Gesamtkollektivs des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes am Tag zeigte sich, dass alle drei Bereiche bei der 1. Messung größer als bei der 2. Messung waren.

Bei Betrachtung des systolischen Medianes am Tag war zur 2. Messung ein Abfall von 3,63 mm Hg zu beobachten. Der diastolische Blutdruck sank tagsüber im Median um einen Wert von 3,66 mm Hg. Der Median des MAD vom gesamten Kollektiv zeigte am Tag im Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung einen Abfall mit einer Differenz von 4,14 mm Hg.

Der errechnete systolische Maximalwert am Tag war bei der 2. Messung größer als bei der 1. Messung. Der diastolische und mittlere arterielle Maximalwert zeigten sich bei der 1. Messung größer als bei der 2. Messung.

Die Ergebnisse, einschließlich Maximal- und Minimalwert, sind in Tabelle 2 dargestellt

Tabelle 2: Blutdrücke Tagesmessung (syst., diast., MAD), 1. Messung / 2. Messung

	1. Messung			2. Messung		
	Median (mm Hg)	Max. (mm Hg)	Min. (mm Hg)	Median (mm Hg)	Max. (mm Hg)	Min. (mm Hg)
<i>Tag systolisch</i>	114,89	127,37	102,08	111,26	135,4	102,24
<i>Tag diastolisch</i>	72,98	79,87	64,15	69,32	79,0	62,73
<i>Tag MAD</i>	87,33	94,29	77,47	83,19	93,81	76,93

Im Rahmen der Einzelanalyse ergaben sich folgende Ergebnisse:

In 55 % (n = 6) war im Vergleich von der 1. Messung zur 2. Messung ein leichter Abfall des systolischen Blutdruckes am Tag zu sehen, bei den restlichen fünf Probandinnen (45 %) zeigte sich ein Anstieg des systolischen Blutdruckes am Tag.

Diastolisch konnte bei der Einzelwertanalyse in 7 Fällen (64 %) ein Abfall des Blutdruckes am Tag beobachtet werden. Bei den restlichen 36 % (n = 4) zeigte sich im Vergleich der diastolischen Blutdrücke am Tag ein leichter Anstieg.

Bei Betrachtung des MAD der 11 Probandinnen zeigte sich bei 82 % (n = 9) ein Abfall am Tag, bei den restlichen 2 Probandinnen (18 %) konnte ein Anstieg beobachtet werden.

Die Einzelwerte der 11 Probandinnen sind graphisch in Abb. 8 dargestellt.

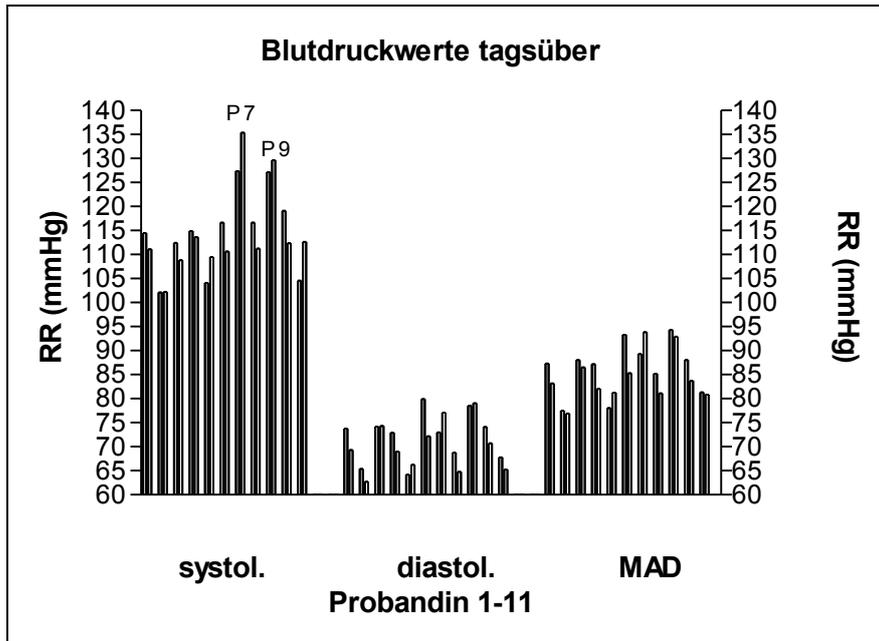


Abb. 8: Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck der 11 Probandinnen am Tag im Vergleich vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

Die beiden Probandinnen P 7 und P 9, welche durch die 1. Messung am Tag als tendenziell prähypertensiv eingeordnet wurden (s. 4.2) , zeigten bei der 2. Messung im Vergleich zur 1. Messung steigende systolische Blutdrücke am Tag. Anhand der erhobenen durchschnittlichen Rohwerte wurde P 7 mit einem Wert von 135,4 mm Hg (> 95. Perzentile) als hypertensiv eingeordnet, und P 9 lag mit 129,65 mm Hg zwischen der 90.-95. Perzentile.

Auch diastolisch wurde bei diesen beiden Probandinnen tagsüber von der 1. Messung zur 2. Messung ein progredienter Durchschnittswert ermittelt, die 90. Perzentile wurde nicht überschritten (s. Abb. 8).

Die Probandin P 7 bot tagsüber bei der 2. Messung einen höheren mittleren arteriellen Blutdruck mit einem Wert von 93,81 mm Hg. Bei der Probandin P 9 fiel der mittlere arterielle Blutdruck am Tag minimal ab.

4.2.3 Rohwerte Blutdruckmessung in der Nacht

Der Median des Gesamtkollektivs des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes zeigte sich bei der 2. Nachtmessung jeweils größer als der ermittelte Median der 1. Messung.

Der nächtliche systolische Blutdruck zeigte bei Betrachtung des Medianes des gesamten Kollektivs einen Anstieg von 2,42 mm Hg. Diastolisch konnte man bei Vergleich der Mediane eine Differenz von 2,09 mm Hg sehen. Bei Vergleich der nächtlichen Werte

des mittleren arteriellen Druckes konnte ein Anstieg des Medianes mit einer Differenz von 3,62 mm Hg von der 1. Messung zur 2. Messung ermittelt werden.

Auch war der errechnete Maximalwert des nächtlichen systolischen Blutdruckes ebenso wie der diastolische nächtliche Maximalwert bei der 2. Messung größer. Bei Analyse des Maximalwertes des nächtlichen mittleren arteriellen Druckes zeigte sich der Wert nahezu konstant.

Die Ergebnisse, einschließlich Maximal- und Minimalwert, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Blutdrücke Nachtmessung (syst., diast., MAD), 1. Messung / 2. Messung

	1. Messung			2. Messung		
	Median (mm Hg)	Max. (mm Hg)	Min. (mm Hg)	Median (mm Hg)	Max. (mm Hg)	Min. (mm Hg)
<i>Nacht systolisch</i>	97,0	109,67	81,2	99,42	118,18	86,0
<i>Nacht diastolisch</i>	55,33	65,08	47,83	57,42	66,09	46,67
<i>Nacht MAD</i>	70,83	81,67	60,6	74,45	81,55	61,5

Bei der Analyse der Einzelwerte zeigten sich folgende Ergebnisse:

Ein Anstieg des nächtlichen systolischen Blutdruckes zeigte sich bei n = 7 (64 %), ein Abfall war bei 36 % (n = 4) zu beobachten. Bei Analyse des diastolischen Blutdruckes zeigte sich in 6 Fällen (55 %) ein Anstieg in der Nacht. Ein Abfall des nächtlichen diastolischen Blutdruckes war bei 5 Probandinnen (45 %) zu sehen.

In der Nacht konnte man in 64 % (n = 7) einen Anstieg des nächtlichen MAD registrieren, in den restlichen vier Fällen (36 %) konnte ein Abfall des MAD gemessen werden.

Die Einzelwerte der 11 Probandinnen sind graphisch in Abb. 9 dargestellt.

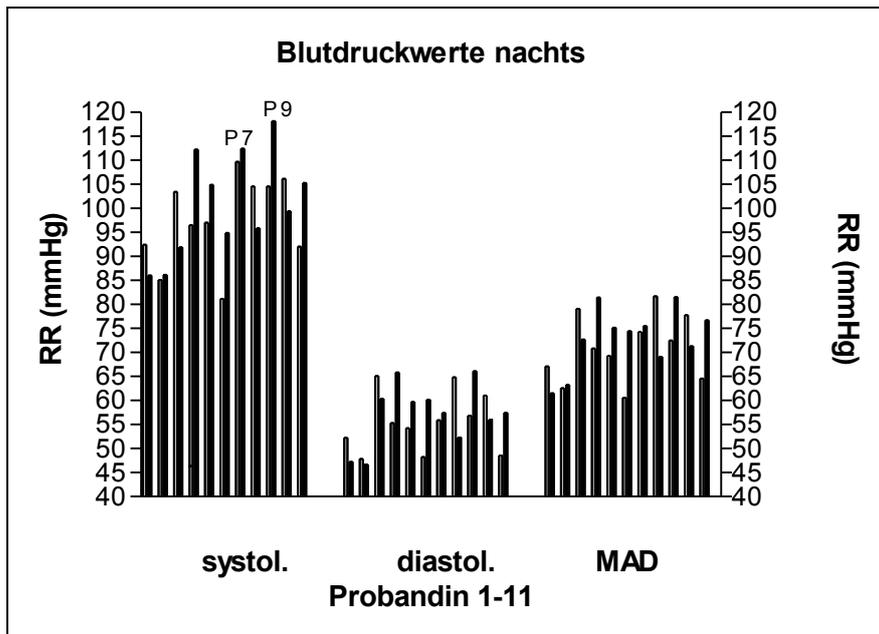


Abb. 9: Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck der 11 Probandinnen in der Nacht im Vergleich vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

Bei der Auswertung der Einzelwerte der Probandinnen P 7 und P 9, welche am Tag einen ansteigenden systolischen und diastolischen Blutdruck zeigten (s. 4.2.2), wurde registriert, dass der nächtliche systolische Blutdruck bei beiden Probandinnen anstieg, bei P 7 auf einen Wert von 112,42 mm Hg (90.-95. Perzentile) und bei P 9 auf 118,18 mm Hg (> 95. Perzentile). Bei der Probandin P 9 zeigte des Weiteren der diastolische nächtliche Blutdruck einen Anstieg auf 66,09 mm Hg (> 95. Perzentile).

Die Probandin P 4 fiel in der 2. Messung in der Nacht mit einem systolischen Blutdruck von 112,25 mm Hg auf, welcher nach der Größe der 90.-95. Perzentile entspricht, und einem diastolischen Blutdruck von 65,83 mm Hg (> 95. Perzentile) In der Nacht zeigte die Probandin P 7 bei der 2. Messung einen höheren mittleren arteriellen Blutdruck mit 75,5 mm Hg. Bei der Probandin P 9 zeigte sich nachts ein Anstieg des MAD auf 81,55 mm Hg. (s. Abb. 9).

4.2.4 Standard deviation score

Durch die Umwandlung in SDS-Werte nach Wühl et al. konnte eine Einstufung der Probandinnen folgendermaßen erfolgen: Keine der analysierten Blutdrücke der 11 Probandinnen zeigte nach Transformation in SDS-Werte bei der 1. Messung einen Wert > 2, und somit wurde keine Probandin anhand des SDS-Wertes initial in die Kategorie prähypertensiv / hypertensiv eingeordnet.

a.)

Die Ergebnisse der systolischen SDS-Werte, einschließlich des p-Wertes für den Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Bei der Auswertung der ABPM-Daten des gesamten Kollektivs in SDS-Werte zeigten sich bei statistischer Analyse der systolischen Werte, sowohl für 24 Stunden insgesamt als auch für Tag und Nacht keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4: SDS systolisch 1. Messung / 2. Messung

SDS	1. Messung			2. Messung			p-Wert	
		Median	Max.	Min.	Median	Max.		Min.
<i>systolisch</i>	24h	-0,79	1,18	-2,57	-1,07	2,37	-2,40	0,477
	Tag	-0,74	1,02	-2,66	-1,39	2,39	-2,59	0,859
	Nacht	-0,85	0,74	-2,76	-0,70	2,10	-2,22	0,248

Bei Betrachtung des Medianes des systolischen SDS für 24 Stunden insgesamt und für den Tag konnte bei Gegenüberstellung der 1. Messung zur 2. Messung ein leichtes Absinken des Medianes gesehen werden. Bei Analyse des systolischen SDS-Wertes der Nacht im Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung zeigte sich ein leichter Anstieg des Medianes.

Die errechneten Maximalwerte des systolischen SDS waren im Rahmen der 2. Messung entsprechend der systolischen Rohwerte für 24 Stunden insgesamt, den Tag und die Nacht, jeweils größer als die erhobenen Maximalwerte der 1. Messung. Es zeigte sich, dass die erhobenen systolischen Maximalwerte der 2. Messung im Gegensatz zur 1. Messung jeweils oberhalb des SDS-Referenzbereiches von 2 lagen.

Die Ergebnisse sind graphisch in Abb. 10, Abb. 11 und Abb. 12 dargestellt.

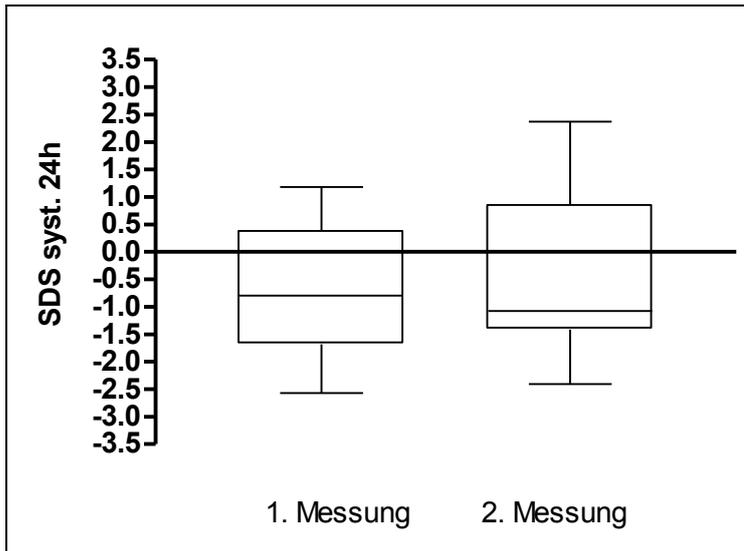


Abb. 10: SDS systolisch 24h vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

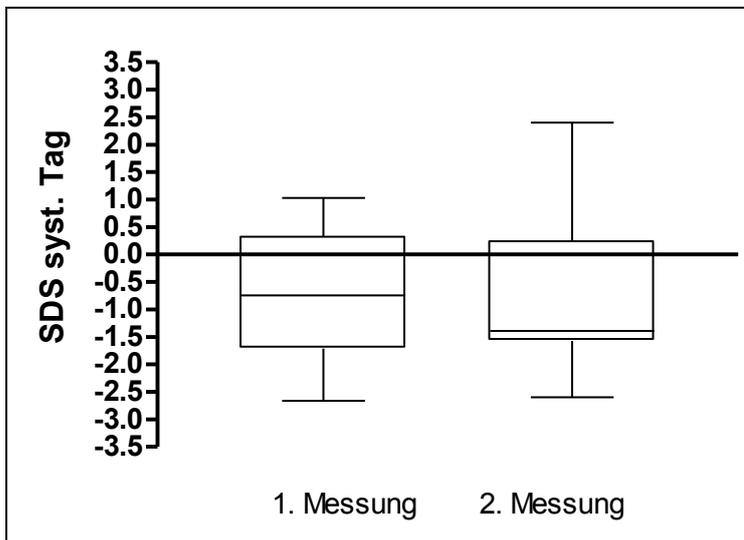


Abb. 11: SDS systolisch Tag vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

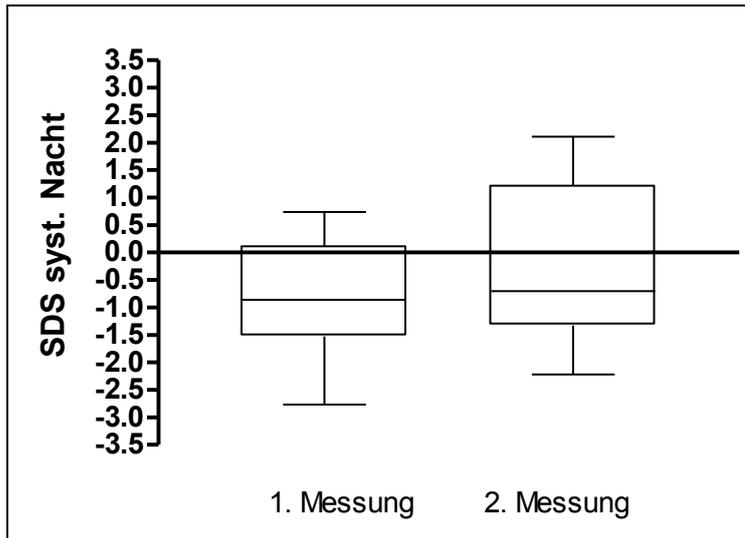


Abb. 12: SDS systolisch Nacht vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

b.)

Bei statistischer Auswertung der diastolischen SDS-Werte bezogen auf 24 Stunden insgesamt, Tag und Nacht konnte im Vergleich vorher/nachher keine signifikante Veränderung gesehen werden.

Die Ergebnisse (Maximalwert, Minimalwert und Median der 1. und 2. Messung sowie der p-Wert) sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: SDS diastolisch 1. Messung / 2. Messung

SDS		1. Messung			2. Messung			p-Wert
		Median	Max.	Min.	Median	Max.	Min.	
<i>diastolisch</i>	24h	-0,02	1,07	-1,79	-0,41	1,62	-2,01	0,534
	Tag	-0,19	1,20	-1,60	-0,88	0,93	-2,06	0,131
	Nacht	0,02	1,55	-1,35	0,35	1,73	-1,15	0,534

Bei Betrachtung der Mediane der diastolischen SDS-Werte sowohl für 24 Stunden insgesamt als auch für den Tag zeigte sich ein Absinken des Wertes. Bei Vergleich der beiden Mediane des diastolischen SDS-Wertes für die Nacht ließ sich ein leichter Anstieg des SDS-Wertes von der 1. Messung zur 2. Messung erkennen.

Die ermittelten SDS-Werte im Maximalbereich verhielten sich entsprechend der Maximalwerte der diastolischen Rohwerte für 24 Stunden insgesamt, den Tag und die Nacht. Bei Betrachtung des Wertes für 24 Stunden und für die Nacht zeigte sich bei

der 2. Messung ein größerer Maximalwert, der maximale SDS-Wert am Tag war bei der 1. Messung größer. Die Maximalwerte lagen jeweils im SDS-Referenzbereich bis 2.

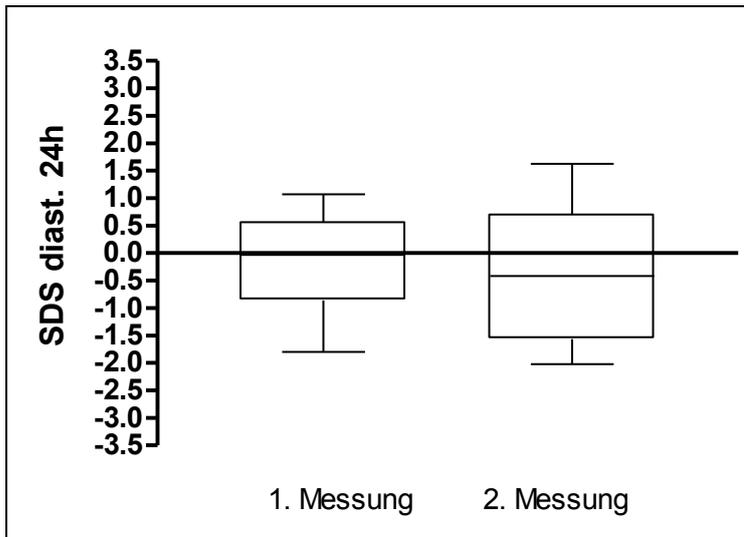


Abb. 13: SDS diastolisch 24h vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

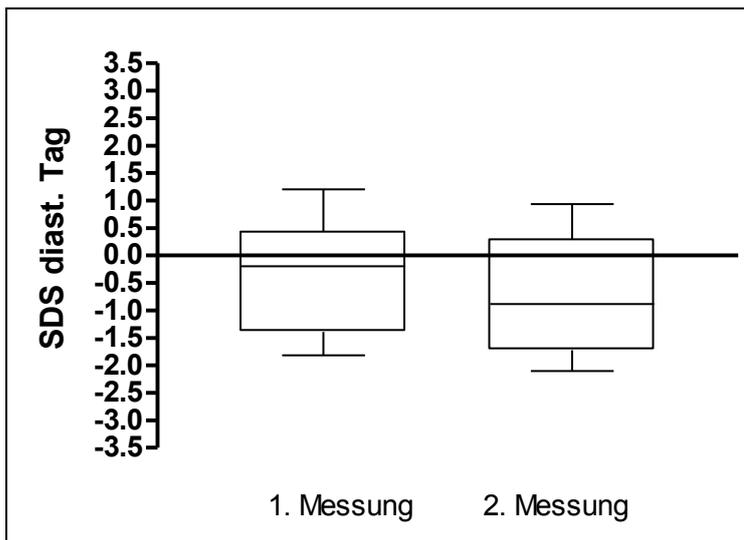


Abb. 14: SDS diastolisch Tag vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

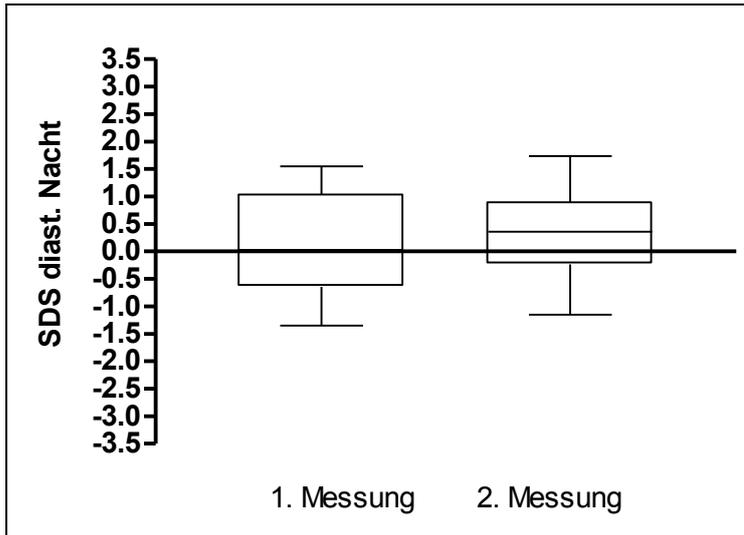


Abb. 15: SDS diastolisch Nacht vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

c.)

Bei statistischer Analyse der SDS-Werte der mittleren arteriellen Blutdrücke zeigten sich sowohl für 24 Stunden insgesamt als auch für Tag und Nacht im Vergleich vorher/nachher keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse (Maximalwert, Minimalwert und Median der 1. und 2. Messung sowie der p-Wert) sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: SDS MAD 1. Messung / 2. Messung

SDS		1. Messung			2. Messung			p-Wert
		Median	Max.	Min.	Median	Max.	Min.	
MAD	24h	-0,09	1,03	-1,63	-0,52	1,36	-1,50	0,477
	Tag	-0,14	1,13	-1,57	-0,89	1,02	-1,63	0,110
	Nacht	-0,18	1,54	-1,60	0,39	1,59	-1,49	0,477

Entsprechend der systolischen sowie diastolischen SDS-Werte verhielten sich auch die drei SDS-Bereiche für den Median des mittleren arteriellen Druckes im Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung. Ein Absinken des Wertes zeigte sich bei Analyse der 24-Stunden- sowie Tagwerte. Ein Anstieg des medianen SDS-Wertes wurde bei Vergleich der Nachtwerte ermittelt.

Bei Betrachtung der SDS-Maximalwerte fiel auf, dass der 24h-Wert entsprechend der Rohwerte bei der 2. Messung größer war. Bei Vergleich der SDS-Werte für den Tag zeigte sich der ermittelte Maximalwert bei der 2. Messung kleiner. Der nächtliche

Maximalwert des MAD zeigte nach Transformation in SDS-Werte im Vergleich zu den Rohwerten eine Änderung: er war im SDS-Bereich in der 2. Messung größer als in der 1. Messung.

Die Ergebnisse sind graphisch in den Abbildungen 16,17 und 18 dargestellt.

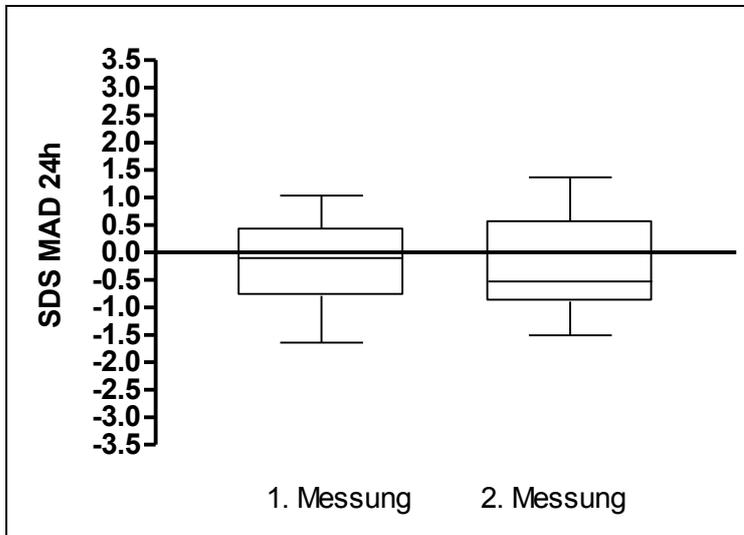


Abb. 16: SDS MAD 24h vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

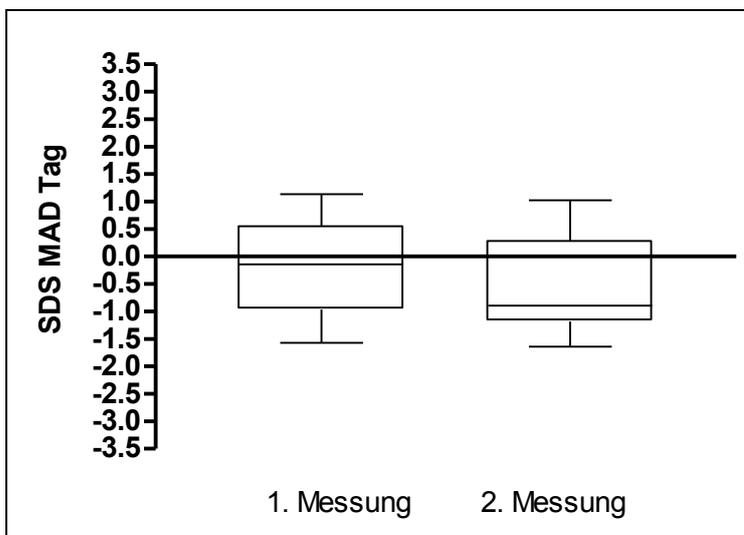


Abb. 17: SDS MAD Tag vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

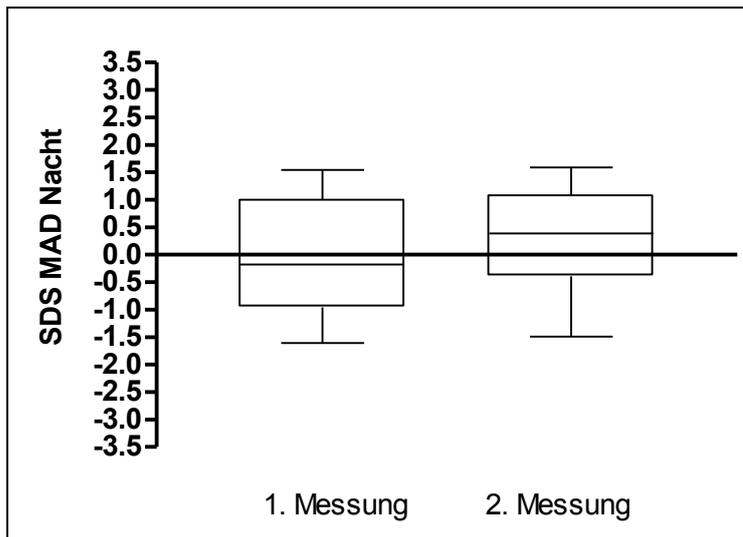


Abb. 18: SDS MAD Nacht vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

4.2.5 Dipping

In diesem Teil der Arbeit wird die nächtliche Absenkung des Blutdruckes im Vergleich zu den Tagwerten analysiert.

Der mediane systolische Blutdruck betrug bei der 1. Messung 114,89 mm Hg tagsüber und 97,0 mm Hg nachts. Dieses entsprach einem medianen dipping von 13,9 %. In der 2. Messung lag der mediane systolische Blutdruck am Tag bei 111,26 mm Hg und in der Nacht bei 99,42 mm Hg. Somit konnte ein medianes systolisches dipping von 13,81 % ermittelt werden.

Initial betrug der mediane diastolische Blutdruck 72,98 mm Hg am Tag, und in der Nacht konnte ein diastolischer Median von 55,33 mm Hg ermittelt werden. Dieses bedeutete ein diastolisches dipping von 24,09 % (Median). Bei der 2. Messung ergab sich tagsüber ein durchschnittlicher diastolischer Wert von 69,32 mm Hg und nachts von 57,42 mm Hg. Daraus errechnete sich ein medianes dipping von 18,75 %.

In beiden Messungen konnte bei Berücksichtigung aller Probandinnen für die systolischen und diastolischen Mediane ein dipping von mehr als 10 % gesehen werden. Eine signifikante Veränderung des dippings bei statistischer Analyse des Gesamtkollektivs im Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung zeigte sich nicht.

Die Einzelanalyse der 11 Probandinnen zeigte, dass bei der 1. Messung 2 von 11 Probandinnen systolisch „non-dipper“ mit einem nächtlichen Blutdruckabfall von 8,03 % und 6,85 % waren. Hierbei handelte es sich um die Probandinnen P 3 und P 5. Bei der

Einzelanalyse der diastolischen Werte konnte bei der 1. Messung eine Probandin (P 8) mit einem Wert von 5,74 % als „non-dipperin“ ermittelt werden.

Bei der 2. Messung stieg die Anzahl der „non-dipper“ systolisch auf vier der insgesamt 11 Probandinnen (d.h. 36 % der Gesamtpopulation), darunter war noch eine Probandin (P 5) der „non-dipper“ aus der 1. Messung, aktuell mit einem fallenden Wert von 4,2 %, enthalten. Die weiteren drei neuen systolischen „non-dipper“ (P 4, P 9, P 11) zeigten initial ein unauffälliges dipping und hatten bei der 2. Messung Werte des nächtlichen Blutdruckabfalls im Vergleich zum Tag von 1,22 %, 8,85 % und 6,51 %. Diastolisch stieg der Anteil der „non-dipper“ auf 18 % des Gesamtkollektivs (n = 2), wobei auch diese beiden Probandinnen (P 4, P 5) bei der 1. Messung im Hinblick auf ein diastolisches non-dipping unauffällig waren. Bei ihnen errechnete sich ein Wert von 4,54 % und 9,92 %. Die Probandin P 4 war bei der 2. Messung in beiden Bereichen (systolisch und diastolisch) als neue „non-dipperin“ klassifiziert worden.

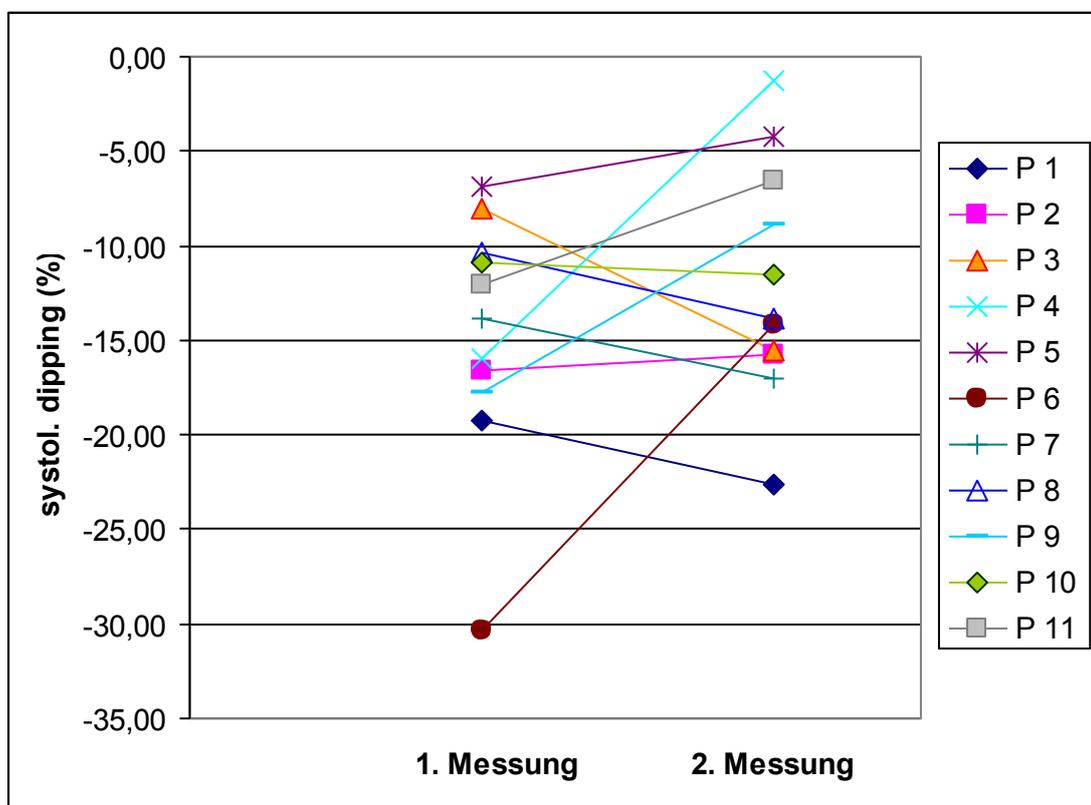


Abb. 19.1: Systolisches dipping (%) im Vergleich vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

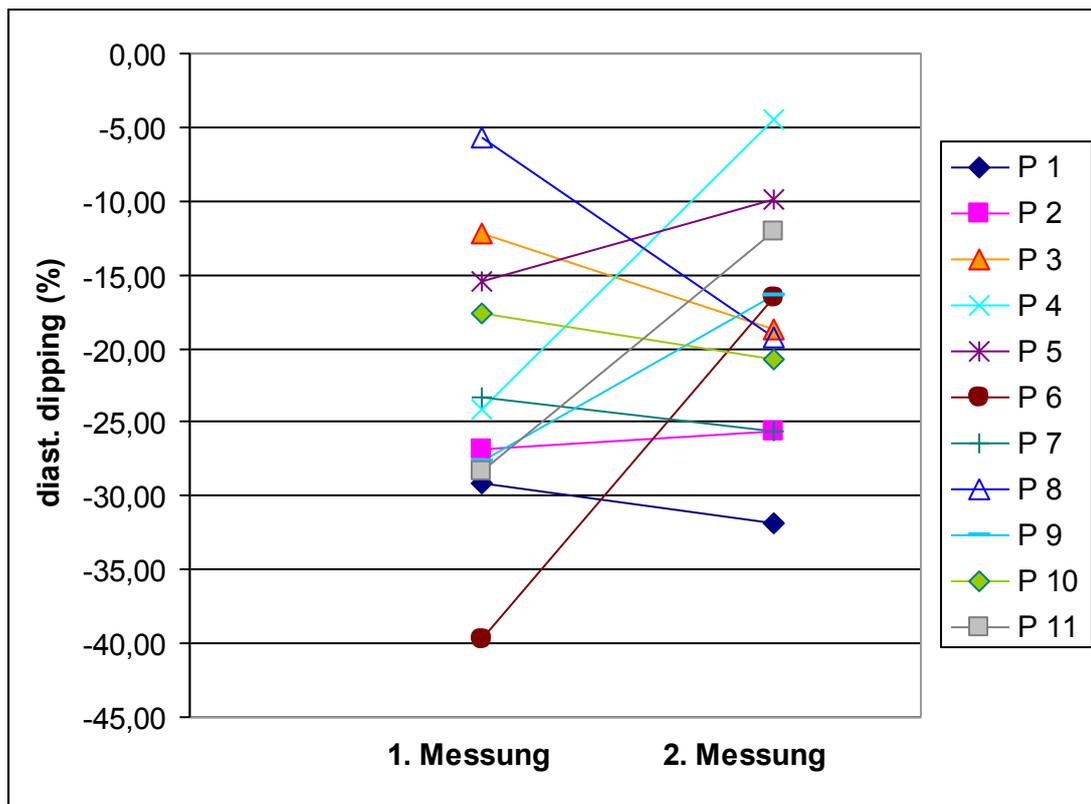


Abb. 19.2: Diastolisches dipping (%) im Vergleich vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

4.2.6 Blood pressure load

Der Blood pressure load, der laut definitionem bei Erwachsenen den Anteil der Blutdruckwerte über der 95. Perzentile widerspiegelt, wurde mittels ABPM bestimmt und ausgewertet (systolische und diastolische Werte im Tages- und Nachtintervall).

Von einem erhöhten BP load spricht man im Erwachsenenalter, wenn mehr als 30 % der gemessenen Blutdruckwerte über der 95. Perzentile liegen. (Khan et al., 2000).

Die Ergebnisse des Kollektivs in Form des systolischen und diastolischen Medianes sowohl für den Tag als auch für die Nacht und der p-Wert für den Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung, sind in Tabelle 7 dargestellt.

Eine signifikante Veränderung unter Berücksichtigung des gesamten Kollektivs konnte nicht erhoben werden.

Tabelle 7: Systolische und diastolische BP load (%), tagsüber und nachts,
1. Messung / 2. Messung

BP load (%)	Median		p- Wert
	1. Messung	2. Messung	
<i>Tag systolisch</i>	4,35	4,17	0,326
<i>Tag diastolisch</i>	6,52	4,44	0,952
<i>Nacht systolisch</i>	8,33	0,00	0,888
<i>Nacht diastolisch</i>	0,00	8,33	0,865

Im Rahmen der Einzelanalyse zeigten sich folgende Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der 1. Messung hatten zwei der insgesamt 11 Probandinnen einen erhöhten systolischen BP load am Tag (P7: 39,13 %; P9: 36,59 %). Bei diesen beiden Probandinnen (P 7 und P 9) konnte jeweils auch im Rahmen der 2. Messung ein erhöhter systolischer BP load am Tag (P 7: 68,75 %; P 9: 44,19 %) und zusätzlich ein in der Nacht auffälliger systolischer BP load (P7: 41,67 %; P9: 54,55 %) dokumentiert werden.

In der Nacht wurde bei einer weiteren Probandin (P 3) bei der 1. Messung ein erhöhter systolischer (33,33 %) sowie diastolischer BP load (41,67 %) dokumentiert. Diese Probandin zeigte bei der 2. Messung diesbezüglich unauffällige Werte, so dass kein erhöhter BP load mehr nachzuweisen war.

Bei der 2. Messung wurde bei einer Probandin (P 4), welche sich initial normwertig zeigte, ein nächtlicher BP load mit 33,33 % sowohl für den systolischen als auch den diastolischen Bereich erhoben. Diese Probandin zeigte, wie oben beschrieben (s. 4.2.6), ebenso Auffälligkeiten in Bezug auf das dipping.

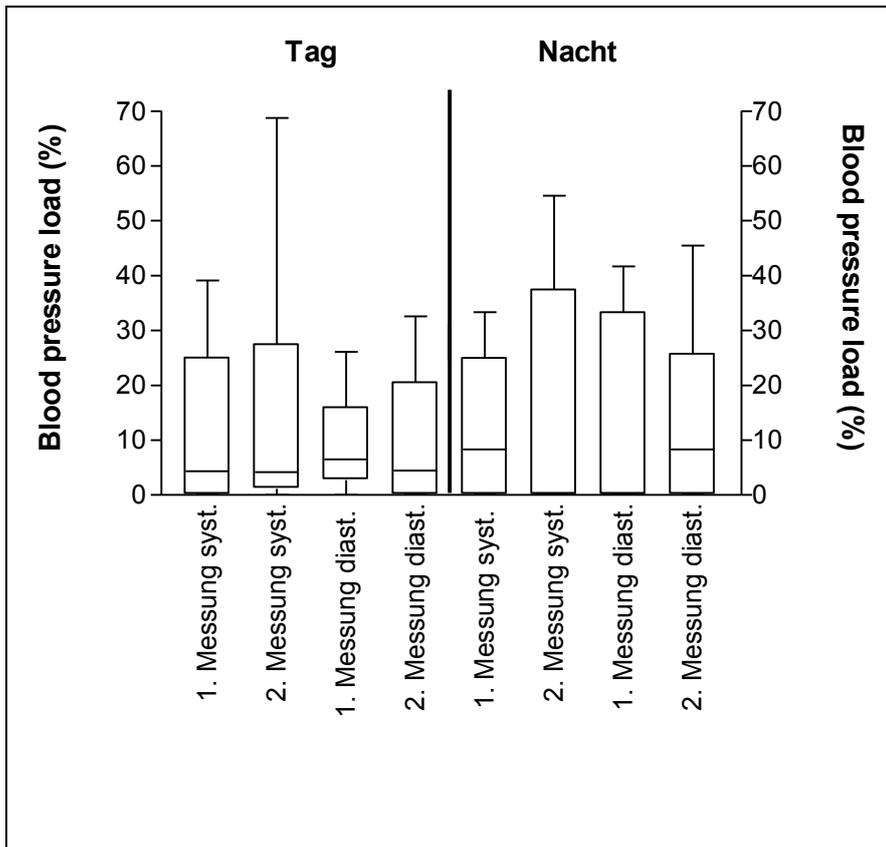


Abb. 20: Systolischer und diastolischer BP load (%) tagsüber und nachts im Vergleich vor / nach Einnahme oraler Kontrazeptiva

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem Einfluss einer oralen Kontrazeption auf den Blutdruck bei Mädchen bzw. jungen Frauen zwischen 14-18 Jahren. Das Kollektiv bestand aus einer Gruppe von 11 Probandinnen. Das Durchschnittsalter der Probandinnen lag bei 16,03 Jahren zum ersten Zeitpunkt der Messung, und bei 16,5 Jahren bei der 2. Messung. Die Blutdruckmessung erfolgte mit Hilfe der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung zu zwei festgelegten Zeitpunkten, d.h. zwischen der 1. Messung und der 2. Messung lagen drei bis maximal fünf Monate.

Das Interesse lag hier in der Frage, ob die Einnahme einer oralen Kontrazeption eine Veränderung des Blutdruckes, insbesondere einen Anstieg der Blutdruckwerte, mit sich führte. Diese Fragestellung war insbesondere deshalb interessant, weil es derzeit im Gegensatz zu Studien mit Erwachsenen keine eindeutigen pädiatrischen Daten zu diesem Thema gibt.

Laut Definition handelte es sich bei dieser Arbeit um eine prospektive Studie. Die in diese Arbeit eingeschlossenen Probandinnen wurden aus gynäkologischen Praxen in Halle/Saale rekrutiert. Von initial acht angesprochenen Praxen trugen letztendlich drei zur Suche von geeigneten Probandinnen bei. Vor möglichem Einschluss in diese Studie wurden mehrere Kriterien gefordert (siehe Ein- und Ausschlusskriterien). Außerdem war die Bereitschaft der Probandinnen selbst, an der Studie teilzunehmen, und ihre schriftliche Einwilligung sowie die schriftliche Einverständniserklärung des Erziehungsberechtigten Voraussetzung. Es gestaltete sich zum Teil kompliziert, die Probandinnen von der Teilnahme zu überzeugen und ihnen die Bedeutung und Relevanz der Studie nahe zu legen. Der initial vorgesehene Zeitraum zur Erstellung des Kollektivs wurde zum Gewinn weiterer Probandinnen noch erweitert.

Die Studienpopulation mit einer Zahl von 11 ist relativ gering und somit ist die Aussagefähigkeit zwar für die eingeschlossenen Probandinnen als hoch zu werten, jedoch nicht repräsentativ für eine größere Grundgesamtheit. Daher kann diese Arbeit als Pilotstudie gesehen werden.

Das diagnostische Mittel der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung wurde in dieser Studie angewandt. Es ist bekannt, dass diese Art der Blutdruckmessung zur Diagnosestellung, Therapie und Behandlung der arteriellen Hypertonie zusammen mit der Gelegenheits-Blutdruckmessung in der Ambulanz genutzt wird. (Bald et al., 1994). Die

Aussagekraft der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung ist größer als die der Gelegenheitsblutdruckmessung. (Reusz et al., 1994; Gavrilovici et al., 2004). Ebenso wurde in unterschiedlichen Studien gezeigt, dass sie für die Abschätzung von Endorganschäden der Gelegenheitsblutdruckmessung überlegen ist. (Timio et al., 1995; Mancia und Parati, 2003; Routledge et al., 2007). Gimpel et al. betonten in einer Arbeit den hohen Stellenwert der ambulanten Langzeitblutdruckmessung gegenüber der einmaligen Blutdruckmessung in einer Praxis oder Ambulanz zur Diagnostik der arteriellen Hypertonie bei Kindern sowie deren Kontrolle, Therapie und Behandlung. (Gimpel et al., 2009).

Durch fehlerhafte Messungen des Blutdruckes, welche nicht den geforderten Kriterien mit Aufzeichnungen nach 24 Stunden mit mindestens 40 gültigen Messungen und keiner längeren Pause von mehr als 2 Stunden sowie mindestens acht gültigen Messungen in dem Zeitraum von 0 Uhr bis 6 Uhr entsprachen, mussten einige ambulante Langzeit-Blutdruckmessungen über 24 Stunden zeitnah wiederholt werden. Die Erfolgsrate der durchgeführten Messungen wurde jedoch letztendlich nicht durch technische Fehlfunktionen limitiert. Eher trug die wiederholte Non-Compliance von drei der initial eingeschlossenen 14 Probandinnen, welche zu ungültigen Messungen führte, zum Ausschluss aus dieser Studie bei.

Die eigentliche Messung mittels des ambulanten Blutdruckmessgerätes (Space labs Monitor) erforderte dahingehend die Mitarbeit der Probandinnen, dass während einer einzelnen Messung, entsprechend der festgelegten Zeitpunkte tagsüber und nachts, der betroffene Arm ruhig gehalten werden sollte, da sonst aus einer übermäßigen Bewegung eine fehlerhafte und nicht auswertbare Messung resultiert. (Hadtstein et al., 2004). Nach den Empfehlungen von Netea wurde in dieser Arbeit, wie schon im Abschnitt 3.3.3 beschrieben, die Lokalisation des Blutdruckmessgerätes (Herzhöhe über der Arteria brachialis) berücksichtigt, da sich zeigte, dass bei unterschiedlicher Lokalisation die Messungen des Blutdruckes beeinflusst werden konnten. (Netea et al., 2003).

Dem Bluthochdruck sollte schon im Kindesalter unter Berücksichtigung der bekannten Beeinflussung von Mortalität und Morbidität im Erwachsenenalter Aufmerksamkeit und Beachtung geschenkt werden. (Falkner et al., 2010). Aufgrund der möglichen Asymptomatik der arteriellen Hypertonie im Kindesalter besteht die Gefahr, diese zu übersehen. (Lurbe et al., 2010). Da in vorausgegangenen Arbeiten bei Erwachsenen eine Beeinflussung des Blutdruckes durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva nachgewiesen werden konnte (Labots et al., 2010), sollte nun in dieser Studie der Einfluss der „Pille“ auf den Blutdruck bei jungen Frauen im Alter von 14-18 Jahren analysiert wer-

den. Endorganschäden und Folgen für die weitere körperliche Gesundheit bei Bestehen einer Hypertonie sind nicht zu unterschätzen. (Bartosh und Aronson, 1999; Lurbe et al., 2010).

Entsprechend der Perzentile erfolgt in der Kinderheilkunde die Einteilung der arteriellen Hypertonie in Grad 1 und Grad 2 sowie Prähypertension (Williams et al., 2004). Im klinischen Alltag werden somit die gemessenen Rohwerte einer Blutdruckmessung zur Diagnosestellung, Therapie- und Verlaufskontrolle genutzt, wobei man im Rahmen von wissenschaftlichen Arbeiten die SDS-Werte gebraucht. In dieser Arbeit wurden anhand der erhobenen Rohwerte im Rahmen der ersten ambulanten Langzeitblutdruckmessung 2 der 11 Probandinnen nach den geltenden Referenzwerten nach der Größe (Wühl et al., 2002) im Bereich der 90. Perzentile eingeordnet. Auch in der Pädiatrie unterteilt man die arterielle Hypertonie nach der Ätiologie in eine primäre und sekundäre Form. (Flynn, 2002). Eine primäre arterielle Hypertonie zeigt eine familiäre Häufung, eine Assoziation zu Adipositas sowie weiteren Risikofaktoren wie z.B. Hyperlipidämie etc. (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004; Fuiano et al., 2006; Falaschetti et al., 2010). Im Kleinkindesalter ist sie relativ selten zu finden, nimmt dann jedoch ab dem 10. Lebensjahr bis zur Pubertät hin zu. (Bald, 2007). Die sekundäre arterielle Hypertonie tritt im Gegensatz zur primären Hypertonie häufiger im Klein-, und Schulkindesalter auf. Sie ist ursächlich renal, kardial oder endokrin bedingt. (Patzner et al., 2003; Bald, 2007).

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen erfolgte in dieser Arbeit vor der ersten Blutdruckmessung die gezielte Anamnese mit Fragestellungen zu Vorerkrankungen, familiären Erkrankungen und bestehender Medikation. Ebenso wurde die sonographische Untersuchung des Harntraktes zum Ausschluss einer Fehlbildung oder anderer Anomalie, welche zur Beeinflussung des Blutdruckes führen könnte, durchgeführt. (Patzner et al., 2003).

Nach der Gewichts- und Größenmessung, welche in der pädiatrischen Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin durchgeführt wurde, wurde der BMI errechnet. Bei den 11 Probandinnen dieser Studie war ein BMI zwischen 17,7 kg/m² und 27,8 kg/m² ermittelt worden. Somit lagen zwar alle Mädchen mit dem BMI unter Berücksichtigung des Alters noch unterhalb der 97. Perzentile, jedoch war es nun bei den Ergebnissen auch hinsichtlich der Fragestellung interessant, ob in dieser Studie durch das Zusammenspiel von Risikofaktoren, wie z.B. der Neigung zu Übergewicht, und der Anwendung einer oralen Kontrazeption das Risiko für die Entwicklung eines erhöhten Blutdruckes zu sehen war.

Initial war bei allen teilnehmenden Probandinnen eine Blutentnahme vorgesehen, um Parameter u.a. des Fettstoffwechsels zu erheben. Ist es bekannt, dass prädisponierende Faktoren, wie z.B. Dyslipidämie, zur Entwicklung einer Hypertonie unter Einnahme einer oralen Kontrazeption beitragen können. (Wei et al., 2010). In dieser Studie war die Bereitschaft zur Blutentnahme seitens der jungen Frauen so gering, dass somit die bei drei Probandinnen erhobenen Parameter bei der Analyse und Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Aus diesem Grund konnten die eventuell schon bestehenden und in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren nicht sicher ausgeschlossen werden.

Durch die erste Blutdruckmessung konnte keine der Probandinnen mit den erhobenen Blutdruckwerten oberhalb der 95. Perzentile und somit als hypertensiv eingeordnet werden. Zwei der 11 Probandinnen erreichten, wie oben schon erwähnt, systolische Blutdruckwerte am Tag, welche zwar noch unterhalb der 90. Perzentile (Zuordnung nach Geschlecht und Größe) lagen, jedoch, wie oben beschrieben, als tendenziell prähypertensiv zu interpretieren waren. Eine Veränderung dieser Einstufung in unauffällig, prähypertensiv oder hypertensiv wurde durch die 2. Messung deutlich.

Bei Auswertung der Rohwerte wurden im Rahmen der 2. Messung systolische und diastolische Blutdruckwerte ermittelt, welche zum Teil, wie im Ergebnisteil 4.2.2 sowie 4.2.3 beschrieben, über der 95. Perzentile oder aber zwischen der 90. und 95. Perzentile lagen. Somit erreichte die Probandin P 7 in der 2. Messung einen durchschnittlichen systolischen Blutdruckwert am Tag von 135,4 mm Hg, welcher > 95. Perzentile eingeordnet werden konnte. Zwischen Perzentile 90-95 lag die Probandin P 9 mit einem gemessenen systolischen Wert von 129,65 mm Hg am Tag. In der Nacht wurden bei ihr systolische und diastolische Blutdruckwerte ermittelt, welche beide über der 95. Perzentile lagen (systolischer RR nachts: 118,18 mm Hg; diastolischer RR nachts: 66,09 mm Hg). Des Weiteren lagen die Probandinnen P 4 und P 7 in der 2. Messung mit den ermittelten systolischen Blutdrücken in der Nacht zwischen der 90. und 95. Perzentile (systolischer RR nachts: 112,25 mm Hg (P 4) und 112,42 mm Hg (P 7)). Die Probandin P 4 zeigte auch mit 65,83 mm Hg einen erhöhten diastolischen Blutdruck in der Nacht, welcher eine Kategorisierung > 95. Perzentile zuließ. Diese Ergebnisse waren nun Anlass zum Vergleich und zur Gegenüberstellung mit verschiedenen Literaturangaben.

In einer Arbeit von Ghosh wurde die Korrelation des BMI mit einem erhöhten Blutdruck beschrieben. Hier zeigte sich, dass der BMI neben anderen Maßeinheiten wie Körpergröße und Körpergewicht am stärksten mit dem gemessenen Blutdruck in Verbindung steht. (Ghosh und Bandyopadhyay, 2007). Auch in anderen Studien wurde die Assozi-

ation von einem erhöhten Blutdruck mit dem Vorliegen einer Adipositas kontrovers diskutiert. (Luepker et al., 1999; Lurbe et al., 2001; Diaz und Garin, 2006; DiPietro et al., 2009). Reinehr und Toschke beschäftigten sich in einer Studie mit 287 übergewichtigen Kindern (mediane Alter 11,4 Jahre) mit dem Vorkommen und Verlauf von kardiovaskulären Risikofaktoren. Initial war bei 20,6 % der Kinder eine arterielle Hypertonie nachzuweisen. Risikofaktoren wie Dyslipidämie und Glukoseintoleranz wurden untersucht. Insgesamt zeigten die Risikofaktoren zum Eintritt in die Pubertät eine Verschlechterung und Häufung und ließen im Verlauf sowie in späteren Phasen der Pubertät eine leichte Verbesserung erkennen. (Reinehr und Toschke, 2009). Es fiel auf, dass die beiden Probandinnen P 7 und P 9 mit einem ermittelten BMI von 23,5 kg/m² und 27,8 kg/m² in der 2. Messung, somit nach bzw. unter Einnahme einer oralen Kontrazeption, erhöhte systolische Blutdrücke sowohl am Tag als auch in der Nacht boten. Falaschetti et al. belegten in der Studie ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) mit über 7500 Kindern, dass bei steigendem BMI um einem Wert von 1 kg/m² im Vergleich zu Kindern mit normwertigem BMI ein Anstieg des systolischen Blutdruckes um 1,4 mm Hg vorlag. (Falaschetti et al., 2010). In dieser Arbeit zeigten die beiden Probandinnen P 7 und P 9 initial einen systolischen Blutdruck am Tag von 127,37 mm Hg (P 7) bzw. 127,17 mm Hg (P 9), im Verlauf war, wie oben erwähnt, ein Anstieg des systolischen Blutdruckes am Tag auf 135,4 mm Hg (P 7) bzw. 129,65 mm Hg (P 9) zu verzeichnen. Bei zwei anderen Probandinnen (P 3 und P 6) lag der ermittelte BMI bei 18,6 kg/m² und 20,7 kg/m². Bei ihnen wurde im Rahmen der 1. Messung ein systolischer Blutdruck von 112,45 mm Hg (P 3) bzw. 116,65 mm Hg (P 6) am Tag ermittelt. Eine Veränderung hinsichtlich einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes nach Einnahme einer oralen Kontrazeption war bei diesen beiden Probandinnen nicht zu verzeichnen (2. Messung: 108,84 mm Hg (P 3); 2. Messung: 110,61 mm Hg (P 6)). Bei Vergleich der Probandin P 3 mit der Probandin P 9 zeigte sich eine Differenz des BMI von 9,2 kg/m², bei Analyse des systolischen Blutdruckes wurde ein Unterschied von 14,72 mm Hg ermittelt. Somit zeigten sich Parallelen zur oben genannten Arbeit von Falaschetti et al. Auch Fuiano et al. beschäftigten sich in einer Arbeit mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie im Zusammenspiel mit Übergewichtigkeit, Dyslipidämie, Glukoseintoleranz und Insulinresistenz. (Fuiano et al., 2006). Nun stellte sich noch die Frage, wie die Ergebnisse der Einzelanalyse der Probandin P 4 sowohl mit einem erhöhten systolischen als auch diastolischen Blutdruck in der Nacht einzuordnen waren. Mit einem BMI von 20,7 kg/m² bewegte sie sich auf der 50. Perzentile. Somit konnte der Risikofaktor eines Übergewichtes bei ihr vernachlässigt werden. Andere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren, wie z.B. das Vorhandensein einer Dyslipidämie (Fuiano et al., 2006), sollten in dieser Studie initial mit berücksichtigt werden.

Sie mussten leider, wie oben erwähnt, aufgrund der mangelnden Bereitschaft zur Blutentnahme seitens der Probandinnen, auch der Probandin P 4, vernachlässigt werden. Somit konnte der gegebenenfalls vorliegende entsprechende Risikofaktor Dyslipidämie bei dieser Probandin nicht ausgeschlossen werden.

Die oben beschriebenen Phänomene eines erhöhten Blutdruckes bei Vorliegen des Risikofaktors Adipositas sollten nun noch genauer in den Gesamtkontext, d.h. bei zusätzlicher Einnahme eines oralen Kontrazeptivums eingeordnet werden. Ein Anstieg des Blutdruckes unter Einnahme der „Pille“ bei Vorliegen des Risikofaktors Übergewichtigkeit wurde in der Literatur u.a. von Hannaford sowie von Nessa beschrieben. (Hannaford, 2000; Nessa et al., 2006). Hannaford betonte vor dem Hintergrund der Risikominimierung der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie die Bedeutung einer genauen Blutdruckmessung und -kontrolle vor Beginn der Einnahme der „Pille“. (Hannaford, 2000). Die Gefahr für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie ischämische und/oder hämorrhagische Infarkte, sowie Myokardinfakte, welche sich als Komplikation und Folgeerkrankung eines Bluthochdruckes zeigen, konnten gehäuft bei Frauen, bei denen ein Zusammenspiel aus zusätzlichen Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes, Nikotinabusus, unter gleichzeitiger Einnahme der „Pille“ vorlag, gesehen werden. (Nessa et al., 2006). Auch Balci et al. beschrieben in ihrer Arbeit ätiologische Faktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, in diesem Fall des Schlaganfalls, und nannten die arterielle Hypertonie als Hauptrisikofaktor, vor Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, sowie dann folgend der Einnahme einer oralen Kontrazeption. (Balci et al., 2011).

Die Arbeit von Le-Ha et al. aus dem Jahr 2012 beschäftigte sich mit steigenden bzw. erhöhten Blutdruckwerten bei Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und es können eindeutige Parallelen im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit gefunden werden. Le-Ha untersuchten insgesamt 1248 männliche und weibliche Jugendliche. 30 % der eingeschlossenen jugendlichen Frauen nahmen eine orale Kontrazeption ein. In dieser Gruppe zeigte sich ein um 3,27 mm Hg höherer systolischer und 1,74 mm Hg höherer diastolischer Blutdruck im Vergleich zu den Frauen ohne Einnahme der „Pille“. Bei Betrachtung und Analyse beider Geschlechter zeigte sich außerdem die enge Beziehung zwischen erhöhtem BMI und steigenden Blutdruckwerten. Hervorzuheben ist, dass sich bei den jungen Frauen mit dem höchsten BMI und gleichzeitiger Einnahme der „Pille“ ein um 5,5 mm Hg höherer systolischer Blutdruck im Vergleich zu den weiblichen Jugendlichen mit niedrigstem BMI und ohne Einnahme der oralen Kontrazeption nachweisen ließ. (Le-Ha et al., 2012).

Letztendlich zeigte sich auch in dieser Arbeit, besonders bei Betrachtung der Probandin P 7 und P 9, dass sich unter der Summation von Risikofaktoren, d. h. hier dem gesicherten Vorliegen eines erhöhten BMI, und der Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum, auffällige Blutdruckmessungen mit hypertensiven Werten darstellten.

Es wäre sicherlich sinnvoll, diese Beobachtungen in einer weiteren, prospektiv angelegten Studie auch unter dem Gesichtspunkt des hier angelegten Untersuchungszeitraumes von 3-5 Monaten im Vergleich zu einer längeren Untersuchungszeit zu prüfen. Spekulativ könnte nämlich die Vermutung aufgestellt werden, dass es möglicherweise bei einer längeren Nachbeobachtungszeit zu einem größeren Anteil an hypertensiven Patienten hätte kommen können. In der Literatur veröffentlichten Brito et al. eine Arbeit über die enge Assoziation zwischen der Hormontherapie in Form der Pille und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, u.a. auch der Entwicklung des Bluthochdruckes. (Brito et al., 2011).

Durch die Arbeit von Wühl wurde mit Hilfe der Aufstellung von Variablen für Alter und Größe und der Berechnung von standard deviation scores (SDS) erstmals die Vergleichbarkeit der kindlichen Blutdrücke über verschiedene Altersstufen hinweg möglich. (Wühl et al., 2002). Diese Transformation wurde auch in der vorliegenden Arbeit angewandt. Durch die Errechnung von SDS (height)-Werten aus den erhobenen mittleren Blutdruckwerten der ABPM-Daten konnten die Probandinnen dieser Studie zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten miteinander und mit anderen Kollektiven verglichen werden.

Ein signifikanter Anstieg des systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Blutdruckes konnte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs nicht gesehen werden.

Bei Betrachtung der SDS-Werte für 24 Stunden insgesamt fiel in allen drei Bereichen (systolisch, diastolisch und MAD) auf, dass der Median der 1. Messung jeweils größer war als der Median der 2. Messung. Somit ließ sich über die Gesamtdauer von 24 Stunden kein Anstieg des Blutdruckes erkennen. Die Mediane der erhobenen SDS-Werte des Gesamtkollektivs lagen jeweils im Referenzbereich von -2 bis +2.

Die ermittelten Mediane der SDS-Tageswerte verhielten sich in den drei analysierten Bereichen (systolisch, diastolisch, MAD) entsprechend der Rohwerte am Tag. Der Median der 1. Messung lag jeweils über dem Median der 2. Messung. Dies bedeutete, dass auch ein Blutdruckanstieg am Tag bei Betrachtung des Gesamtkollektivs nicht gesehen werden konnte. Sowohl für die systolischen, diastolischen als auch mittleren arteriellen Werte des Gesamtkollektivs fiel jedoch jeweils bei Betrachtung der Mediane der Nacht auf, dass hier der Wert der 2. Messung jeweils größer war. Somit konnte in

allen drei Bereichen durch die Analyse der SDS-Werte des Gesamtkollektivs, genauso wie bei den Rohwerten, nach der Einnahme einer oralen Kontrazeption tendenziell ein Anstieg des nächtlichen Blutdruckes nachgewiesen werden, auch wenn, wie oben erwähnt, die Ergebnisse in der statistischen Analyse nicht signifikant waren.

Auf dieses Phänomen der nächtlichen Blutdruckveränderungen im Sinne eines Blutdruckanstieges und somit eines verminderten oder fehlenden Blutdruckabfalls wird im Verlauf der Diskussion bei dem Thema „dipping“ noch genauer eingegangen.

Besondere Aufmerksamkeit unter Berücksichtigung des gesamten Kollektivs sollte dem Ergebnis zukommen, dass sich auch die systolischen SDS-Maximalwerte in allen 3 Bereichen in der 2. Messung größer als in der 1. Messung zeigten, und jeweils oberhalb des SDS-Referenzbereiches von ≥ 2 lagen. Bei der Einzelanalyse zeigte sich, dass es die Probandinnen P 7 und P 9 waren, welche diese erhöhten Maximalwerte hervorriefen. Durch die Transformation der systolischen Rohwerte der Probandin P 7 ließ sich in der 2. Messung ein SDS-Wert von 2,37 für 24 Stunden insgesamt und von 2,39 für den Tag errechnen. Diese Ergebnisse nach Transformation in SDS-Werte entsprachen den ermittelten Rohwerten, welche für den Tag oberhalb der 95. Perzentile anzusiedeln waren. Der SDS-Maximalwert von 2,10 in der Nacht wurde durch Transformation der Rohwerte der Probandin P 9 ermittelt. Sie zeigte einen systolischen Rohwert von 118,18 mm Hg in der Nacht ($> 95.$ Perzentile).

Bei Betrachtung der diastolischen Maximalwerte nach Transformation konnte kein Wert erhoben werden, der oberhalb des SDS-Referenzbereiches von ≥ 2 lag. Bei Vergleich mit den Rohwerten am Tag entsprach der ermittelte maximale SDS-Wert von 0,93 dem größten diastolischen Wert von 79 mm Hg, welcher deutlich unterhalb der 90. Perzentile einzuordnen war. Der diastolische Maximalwert in der Nacht entsprach bei den Rohwerten einer Einteilung $> 95.$ Perzentile. Nach Transformation in SDS-Werte unter Berücksichtigung der Größe errechnete sich hier ein Wert von 1,73.

Die Maximalwerte des mittleren arteriellen Blutdruckes entsprachen bis auf den nächtlichen Maximalwert mit ihrem Verlauf im Vergleich der 1. Messung zur 2. Messung nach Transformation in SDS-Werte den Rohwerten. In der Analyse für 24 Stunden insgesamt wurde ein steigender Maximalwert ermittelt. Für den Tag zeigte sich der SDS-Maximalwert bei der 2. Messung kleiner. Nur bei Analyse des maximalen Nachtwertes entsprach der Verlauf des SDS-Wertes nicht dem Rohwert. Der maximale Rohwert des MAD war mit 81,67 mm Hg bei der 1. Messung größer als bei der 2. Messung, wohingegen aber der maximale SDS-Wert von 1,59 bei der 2. Messung größer war. Dieses ist am ehesten durch die Transformation in SDS-Werte, bei welcher nach Zuordnung in eine Größenkategorie jeweils 3 Variablen (L, M und S) zur Anwen-

derung kommen, zu erklären. Wichtig ist hier zu betonen, dass in allen 3 Bereichen (24 Stunden, Tag und Nacht) für die SDS-Werte des mittleren arteriellen Druckes der Referenzbereich von 2 nicht überschritten wurde.

Die Definition des dippings beschreibt insgesamt das prozentuale Absinken des nächtlichen Blutdruckes um mehr als 10 % im Vergleich zu den Blutdruckwerten am Tag. (Cuspidi et al., 2004; Seeman et al., 2005; Cicconetti et al., 2007). Bleibt ein Absinken des nächtlichen Blutdruckes aus, spricht man vom non-dipping. Bisher ist bei Erwachsenen bekannt, dass das Vorliegen eines non-dippings Einfluss auf den weiteren Verlauf und auf die Langzeitprognose hat. (Belsha et al., 1998). Besonders gefährdet sind dabei Patienten, welche schon unter Vorerkrankungen leiden. Der tendenzielle Anstieg des nächtlichen Blutdruckes ist bei Erwachsenen als Risikofaktor für die Entstehung von Endorganschäden bekannt. (Dimsdale et al., 2000; Liu et al., 2003; Mancina und Parati, 2003; Cuspidi et al., 2004; Ben-Dov et al., 2005; Routledge et al., 2007). Bei Kindern ist die diagnostische Aussagekraft des Dippingstatus bisher nicht validiert. (Diaz und Garin, 2007). Anhand der in der Erwachsenenmedizin gültigen Definition erfolgte in dieser Arbeit die Unterteilung in „dipper“, welche eine Absenkung des Blutdruckes von > 10 % zeigen, und „non-dipper“, bei welchen eine Blutdruckabsenkung von weniger als 10 % vorliegt.

In der Literatur existieren unterschiedliche Angaben zur Definition der Nacht und somit zu den zeitlichen Grenzen des Tag- und Nachtraumes. Während von einigen Autoren der Zeitraum zwischen 22:00 Uhr und 6:00 Uhr als Nacht definiert wird, geben andere den Zeitpunkt des Zubettgehens als Beginn der Nacht an oder aber zählen zur Nacht die tatsächlich schlafend verbrachte Zeit. (Dimsdale et al., 1998). In dieser Studie wurde, wie bereits im Methodenteil erläutert, der Zeitraum zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr als Nacht gewertet und daraus dann der Vergleich der Tag- und der Nachtwerte, u.a. auch zur Ermittlung des dippings, aufgestellt. Dieselbe Definition wurde auch von der German Working Group on Pediatric Hypertension angewandt. (Wühl et al., 2002).

Bei Betrachtung und Analyse des Gesamtkollektivs fiel jeweils zu beiden Messzeitpunkten sowohl ein systolisches als auch ein diastolisches dipping von mehr als 10 % auf. Die durchschnittlichen prozentualen Werte des systolischen nächtlichen Blutdruckabfalls waren mit 13,9 % sowie 13,81 % relativ konstant. Diastolisch zeigte sich bei der 1. Messung prozentual ein stärkerer Abfall des Blutdruckes in der Nacht, hier standen 24,09 % der 1. Messung dem 2. Wert von 18,75 % gegenüber. Eine signifikante Veränderung des dippings des Gesamtkollektivs im Vergleich der 1. Messung und der 2. Messung mittels Wilcoxon-Test konnte in dieser Studie nicht gesehen werden.

Auffällig war hier jedoch auch die Einzelanalyse der 11 Probandinnen (die Einzelwerte sind im Ergebnisteil unter 4.2.5 dargestellt).

Hier konnten initial zwei der 11 Probandinnen (P 3 und P 5) als systolische „non-dipper“ identifiziert werden. Von diesen beiden Probandinnen zeigte ein Mädchen (P 5) auch bei der 2. Messung ein vermindertes nächtliches Absinken des systolischen Blutdruckes von weniger als 10 %. Bei der 2. Messung konnten des Weiteren drei „neue“ Probandinnen (P 4, P 9 und P 11) als systolische „non-dipper“ identifiziert werden, welche initial unauffällig waren, so dass die Anzahl der „non-dipper“ im systolischen Bereich auf vier der insgesamt 11 Probandinnen anstieg.

Des Weiteren zeigte bei der Einzelanalyse der 1. Messung eine Probandin (P 8) diastolische Blutdruckwerte, welche in der Nacht um weniger als 10 % sanken, und somit wurde sie als diastolische „non-dipperin“ registriert. Ihre Werte waren bei der zweiten Langzeitblutdruckmessung hinsichtlich eines non-dippings jedoch unauffällig. Aber zwei andere Probandinnen (P 4 und P 5), welche ebenfalls bei der 1. Messung normwertig gewesen waren, konnten nun der Kategorie diastolische „non-dipper“ zugeordnet werden. Betont werden sollte dieses Ergebnis u.a. dahingehend, dass die Probandin P 4 als initial unauffällige Probandin bei der 2. Messung nun im systolischen und diastolischen Bereich eine ausbleibende Reduktion des Blutdruckes von < 10 % zeigte. Außerdem fiel erneut die Probandin P 9 auf, welche ebenfalls wie die Probandin P 4 Auffälligkeiten bei der Analyse des BP loads, s. unten, zeigte.

Hier stellte sich nun die Frage, ob das neu aufgetretene systolische und diastolische non-dipping bei den Probandinnen in der Folgemessung durch die Einnahme einer oralen Kontrazeption oder durch andere Faktoren zu erklären war.

Seeman beschrieb in einer Arbeit, dass ein vermindertes Absinken des nächtlichen Blutdruckes bis hin zum ausbleibenden Absinken insgesamt bei Kindern mit einer sekundären Hypertonie häufiger nachgewiesen werden konnte als bei Kindern mit einer primären arteriellen Hypertonie. (Seeman et al., 2005). Von Flynn wurden die typischen Charakteristika einer sekundären Hypertonie mit diastolischer Blutdruckerhöhung am Tag sowie einer systolischen Blutdruckerhöhung in der Nacht aufgeführt. (Flynn, 2002). Bei der Probandin P 4 konnten zwar im Rahmen der 2. Messung eine systolische Blutdruckerhöhung in der Nacht, jedoch unauffällige diastolische Tagwerte dokumentiert werden. Außerdem zeigte sie bei der 2. Messung keine anderen klinischen Besonderheiten (wie z.B. Cushing), welche das plötzliche Entstehen einer sekundären Hypertonie erklären könnten.

Im Gegensatz zu den vorherigen Literaturangaben bezüglich des dippings betonten Marcovecchio et al. jedoch die große Prävalenz des Phänomens des non-dippings bei Kindern mit Adipositas und beschrieben somit also eher eine Assoziation zur primären

arteriellen Hypertonie. (Marcovecchio et al., 2007). Diese Aussage ließ am ehesten den Vergleich mit der Probandin P 9 zu, welche mit dem BMI bei 27,8 kg/m² lag und nun ein auffälliges non-dipping zeigte. Marcovecchio et al. betonten den großen Einfluß von Übergewichtigkeit und Insulinresistenz auf den kindlichen Blutdruck und beschrieben einen verminderten nächtlichen Blutdruckabfall im Sinne eines non-dippings bei betroffenen Kindern.

In einer Arbeit von Cuspidi et al aus dem Jahr 2007 wurde kritisch die Reproduzierbarkeit einer einmaligen 24-Stunden-Blutdruckmessung erwähnt. Hier zeigte sich, dass von den initial diagnostizierten „dippern“ in der 2. Messung noch 80,1 % das Kriterium des dippings zeigten. 65,9 % der initial diagnostizierten „non-dipper“ zeigten ebenfalls in der 2. Messung ein non-dipping. (Cuspidi et al., 2007). Auch Dimsdale hinterfragte die Aussagekraft einer einmaligen Blutdruckmessung zur Diagnosestellung eines dippings bzw. non-dippings. (Dimsdale und Heeren, 1998).

Blood pressure load beschreibt in der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung den prozentualen Anteil der Messungen, welche über der 95. Perzentile liegen. Von einem erhöhten BP load spricht man im Erwachsenenalter, wenn mehr als 30 % über der 95. Perzentile liegen (Khan et al., 2000). Es ist bekannt, dass ein über einem bestimmten Grenzwert liegender erhöhter blood pressure load bei Erwachsenen kardiovaskuläre sowie Endorganschäden bedingen kann.

Bis dato besteht in der Literatur noch keine genaue Einigkeit darüber, ab welchem prozentualen Wert eines erhöhten BP loads bei Kindern mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu rechnen ist und wann eine antihypertensive Therapie eingesetzt werden sollte. Jedoch hat Sinaiko schon 1993 den Verdacht geäußert, dass ähnliche Zusammenhänge bestehen. (Sinaiko, 1993). In weiteren Arbeiten zu diesem Thema wurden bezüglich des prozentualen Wertes bei Kindern unterschiedliche Angaben gemacht. Sorof und Portman sprechen von einem erhöhten BP load bei einem Wert von 25 % und eine andere Quelle beschreibt Werte zwischen 30-50 % (Sorof und Portman, 2000; Koshy et al., 2005). Für diese Arbeit wurde die für Erwachsene gültige Definition eines erhöhten BP loads angewandt.

In dieser Studie konnte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs und Ermittlung des Medianes sowohl für die systolischen als auch diastolischen Tages- und Nachtwerte der 1. Messung und der 2. Messung kein erhöhter blood pressure load gesehen werden. Ebenso war zwischen den beiden Messungen keine signifikante Veränderung erkennbar.

Jedoch kam auch hier der Betrachtung der Einzelwerte eine besondere Bedeutung zu, denn es konnten bei der 1. Messung schon zwei Probandinnen (P 7 und P 9) mit einem erhöhten systolischen BP load von 39,13 % und 36,59 % am Tag registriert werden. Bei diesen beiden Mädchen wurde in der 2. Messung fortbestehend der erhöhte systolische BP load, nun mit progredienten prozentualen Werten von 68,75 % und 44,19 %, am Tag gesehen, und zusätzlich zeigte sich bei ihnen eine nächtliche Veränderung. Es konnte additiv ein erhöhter nächtlicher BP load für den systolischen Bereich mit 41,67 % und 54,55 % erhoben werden. Beide Probandinnen, welche hier mit einem erhöhten BP load auffielen, lagen, wie oben erwähnt, mit dem BMI bei 23,5 kg/m² und 27,8 kg/m². Außerdem wurde in dieser Studie eine Probandin (P 4) registriert, welche sich initial hinsichtlich eines erhöhten BP loads unauffällig zeigte, jedoch in der 2. Messung durch erhöhte systolische und diastolische Blutdrücke mit jeweils einem prozentualen Wert von 33,33 % in der Nacht auffiel. Diese Probandin zeigte auch, wie oben erwähnt, sowohl ein systolisches als auch diastolisches non-dipping im Rahmen der 2. Messung. Ein erhöhter BP load korrelierte in dieser Arbeit insgesamt mit progredienten Blutdruckwerten sowie einem fehlenden nächtlichen dipping.

Insgesamt kann durch diese Arbeit die Aussage getroffen werden, dass sich in Erwachsenenstudien das Problem der Hypertonieentwicklung unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva gezeigt hat, und dass dieses Phänomen, auch wenn hier im Rahmen der statistischen Analysen keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten, doch andeutungsweise auch bei den jungen Frauen dieser Arbeit im Alter zwischen 14 und 18 Jahren nachvollziehbar war. Dabei liegt das Hauptinteresse auf den pathologischen Blutdruckveränderungen nach einigen Monaten durch Summation der gegebenen Risikofaktoren Adipositas und die Einnahme oraler Kontrazeptiva bei zwei Probandinnen.

6. Zusammenfassung

Die ambulante 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung stellt eine wichtige Untersuchungsmethode dar, welche zur Diagnostik und Therapieüberwachung der arteriellen Hypertonie sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter angewandt wird. Es ist bekannt, dass u.a. bei Vorliegen von Risikofaktoren (Adipositas, Dyslipidämie, Nikotinabusus etc.) die Einnahme einer oralen Kontrazeption im Erwachsenenalter zu einem Anstieg des Blutdruckes führen kann. Es gibt diesbezüglich verschiedene Angaben in der Literatur.

Eine Arbeit zur Beeinflussung des Blutdruckes durch die „Pille“, welche Mädchen im jungen Erwachsenenalter zwischen 14-18 Jahren einschließt, lag bisher nicht vor. In der vorliegenden Studie wurden somit mit Hilfe der ambulanten 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung gesunde, junge Probandinnen zu zwei festgelegten Zeitpunkten untersucht und die erhobenen Werte (Rohwerte der Blutdruckmessung, SDS-Werte, dipping und blood pressure load) zur Ermittlung einer Beeinflussung des Blutdruckes durch die orale Kontrazeption miteinander und untereinander verglichen.

Ein signifikanter Unterschied konnte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs in allen Bereichen nicht ermittelt werden. Jedoch zeigte die Einzelanalyse Auffälligkeiten bei Vergleich der Rohwerte, der SDS-Werte, des dippings und des blood pressure loads. Somit konnten zwei Probandinnen ermittelt werden, welche mit 23,5 kg/m² und 27,8 kg/m² die beiden größten BMI-Werte des Kollektivs boten und bei der initialen Blutdruckmessung anhand der Rohwerte als tendenziell prähypertensiv eingeordnet wurden. In der 2. Messung boten beide Mädchen progrediente Blutdruckwerte, welche bei Analyse der Roh- und SDS-Werte zum Teil oberhalb der 95. Perzentile lagen und sie somit nun als hypertensiv eingeordnet wurden. Auch veränderte sich bei diesen beiden Probandinnen der systolische und diastolische blood pressure load und stieg im Rahmen der 2. Messung an. Außerdem bot eine der beiden Probandinnen ein fehlendes dipping in der Nacht. Wie in der Literatur beschrieben, zeigte sich hier eindeutig unter der Summation von Risikofaktoren (Übergewichtigkeit und Einnahme einer oralen Kontrazeption) ein Anstieg des Blutdruckes. Erwähnenswert ist außerdem, dass bei Auswertung des BP loads und dippings eine Probandin ermittelt wurde, welche sich initial hinsichtlich beider Parameter unauffällig zeigte und in der 2. Messung als neue systolische und diastolische „non-dipperin“ identifiziert werden konnte sowie einen erhöhten BP load zeigte. Der Risikofaktor von Übergewichtigkeit war bei ihr zu vernachlässigen. Andere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren, wie Dyslipidämie, konnten bei dieser Probandin aufgrund von fehlenden Laborergebnissen nicht ermittelt werden.

Insgesamt konnte in dieser Arbeit das in Erwachsenenstudien beschriebene Phänomen der Hypertonieentwicklung unter Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Vorliegen des Risikofaktors Adipositas trotz fehlender signifikanter Ergebnisse in der Statistik nachvollzogen werden.

7. Literaturverzeichnis

- Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. (2011). "Ischemic stroke in young adults: risk factors, subtypes, and prognosis." Neurologist 17(1): 16-20.
- Bald M, Kubel S, Rascher W. (1994). "Validity and reliability of 24h blood pressure monitoring in children and adolescents using a portable, oscillometric device." J Hum Hypertension 8(5): 363-6.
- Bald M. (2007). "Arterielle Hypertonie". Pädiatrie up2 date. 3: 209-228.
- Bartosh SM, Aronson AJ. (1999). "Childhood hypertension. An update on aetiology, diagnosis, and treatment." Pediatr Clin North Am. 46(2): 235-52.
- Baumgart P, Reinbach R, Akbulut T, Wagner P, Thiel M, von Eiff M, Gerke M, Rahn KH. (1990). "Doctor's-office blood pressure, home blood pressure, ergometry blood pressure and 24-hour blood pressure. The correlations with the echocardiographic parameters of heart muscle mass." Dtsch Med Wochenschr. 115(17): 643-7.
- Belsha CW, Wells TG, McNiece KL, Seib PM, Plummer JK, Berry PL. (1998). "Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension". Am J Hypertens. 11(4):410-7.
- Ben-Dov IZ, Ben-Arieh L, Mekler J, Bursztyn M. (2005). "Blood pressure dipping is reproducible in clinical practice". Blood Press Monit. 10(2): 79-84.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. (2003). "Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men." Circulation. 107(9): 1297-302.
- Botton J, Heude B, Kettaneh A, Borys JM, Lommez A, Bresson JL, Ducimetiere P, Charles MA. (2007). "Cardiovascular risk factor levels and their relationships with overweight and fat distribution in children: the Fleurbaix Laventie Ville Sante II study" Metabolism. 56(5): 614-22.
- Brandt I, Reinken L. (1988). Somatogramm Mädchen bis 18 Jahre nach Brandt und Reinken". Klin Pädiat. 200:451-456.
- Brito MB, Nobre F, Vieira CS. (2011). "Hormonal contraception and cardiovascular system" Arq Bras Cardiol. 96(4):e81-9.
- Butani L, Morgenstern BZ. (2003). "Are pitfalls of oscillometric blood pressure measurements preventable in children?" Pediatr Nephrol. 18(4): 313-318.
- Chiolerio A, Burnier M, Paradis G, Paccaud F, Bovet P. (2008). "Blood pressure measurement and screening of hypertension in children." Rev Med Suisse. 4(170): 1904-6, 1908-9.

- Chiolero A, Bovet P, Paradis G, Paccaud F. (2007). "Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic?" Pediatrics. 119(3): 544-53.
- Chiolero A, Madeleine G, Gabriel A, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. (2007). "Prevalence of elevated blood pressure and association with overweight in children of a rapidly developing country." J Hum Hypertens. 21(2): 120-7.
- Cicconetti P, Donadio C, Pazzaglia MC, D'Ambrosio F, Marigliano V. (2007). "Circadian rhythm of blood pressure: non-dipping pattern and cardiovascular risk". Recenti Prog Med. 98(7-8): 401-6.
- Clausen LR, Olsen CA, Olsen JA, Mortensen PE, Nielsen PE. (1999). "Influence of cuff size on blood pressure among schoolchildren." Blood Press. 8(3): 172-6.
- Cole TJ, Green PJ. (1992). "Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood." Stat. Med. 11(10): 1305-19.
- Cole TJ. (1990). "The LMS method for constructing normalized growth standards." Eur J Clin Nutr. 44(1): 45-60.
- Curtis KM, Mohlajee AP, Martins SL, Peterson HB. (2006). "Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review." Contraception. 73(2): 179-88.
- Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Margrini F, Zanchetti A. (2004). "Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study." J Human Hypertens. 18(7): 503-9.
- Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, Zanchetti A, Mancia G. (2007). "Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age." Blood Press Monit. 12(2): 101-6.
- de Man SA, Andre JL, Bachmann H, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U, Lippert P, Hofman A. (1991). "Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies." J Hypertens. 9(2): 109-14.
- Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2009). "Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie." Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 38(4): 137-188.
- Diaz LN, Garin EH. (2007). "Comparison of ambulatory blood pressure and Task Force criteria to identify pediatric hypertension." Pediatr Nephrol. 22(4): 554-8.

- Dimsdale JE, von Känel R, Profant J, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Ziegler M. (2000). "Reliability of nocturnal blood pressure dipping." Blood Press Monit. 5(4): 217-21.
- Dimsdale JE, Heeren MM. (1998). "How reliable is nighttime blood pressure dipping?" Am J Hypertens. 11(5): 606-9.
- DiPietro A, Kess-Folts D, DesHarnais S, Camacho F, Wassner SJ. (2009). "Primary hypertension at a single center: treatment, time to control, and extended follow-up." Pediatr Nephrol. 24(12): 2421-8.
- Dong W, Colhoen HM, Poulter NR (1997). "Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994." J Hypertens. 15(10): 1063-8.
- D'Souza RE, Guillebaud J. (2002). "Risks and benefits of oral contraceptive pills." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 16(2): 133-54.
- Fagard RH. (2009). "Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension" Expert Rev Cardiovasc Ther. 7(6): 599-605.
- Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finan N, Whincup P, Lawlor DA, Davey Smith G, Sattar N, Deanfield JE. (2010). "Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children." Eur Heart J. 31(24):3063-72.
- Falkner B, Lurbe E, Schaefer F. (2010). "High blood pressure in children: clinical and health policy implications." J Clin Hypertens. 12(4): 261-76.
- Flynn JT. (2002). "Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring." Pediatrics. 110(1): 89-93.
- Fuiano N, Luciano A, Pilotto L, Pietrobelli. (2006). "Overweight and hypertension: longitudinal study in school-aged children." Minerva Pediatr. 58(5): 451-9.
- Gavrilovici C, Goldsmith DJ, Reid C, Gubeth-Tatomir P, Covic A. (2004). "What is the role of ambulatory BP monitoring in pediatric nephrology?" J Nephrol. 17(5): 642-52.
- Gellermann J, Kraft S, Ehrich JH. (1997). "Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in young children" Pediatr Nephrol. 11(6): 707-10.
- Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, Vigorita F, Arcovio C, Cavuto S, Stella A. (2005). "Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight." J Hypertens. 23(3): 493-7.
- Ghosh JR, Bandyopadhyay AR. (2007). "Comparative evaluation of obesity measures: relationship with blood pressures and hypertension." Singapore Med J. 48(3): 232-5.

- Gimpel C, Wühl E, Arbeiter K, Drozd D, Trivelli A, Charbit M, Gellermann J, Dusek J, Jankauskiene A, Emre S, Schaefer F. (2009). "Superior consistency of ambulatory blood pressure monitoring in children: implications for clinical trials." J Hypertens. 27(8): 1568-74.
- Godsland IF, Crook D, Devenport M, Wynn V. (1995). "Relationships between blood pressure, oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease." Contraception. 52(3): 143-9.
- Gomez-Marin O, Prineas RJ, Rastam L. (1992). "Cuff bladder width and blood pressure measurement in children and adolescents." J Hypertens. 10(10): 1235-41.
- Gorenai V, Schönermark MP, Hagen A. (2007). "Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen." Health Technology Assessment, Bd. 56, DIMDI.
- Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kritensen KS. (2003). "White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study." J Hum Hypertens. 17(12): 811-7.
- Hadtstein C, Wühl E, Soergel M, Witte K, Schaefer F. (2004). "Normative values for circadian and ultradian cardiovascular rhythms in childhood." Hypertension 43(3): 547-54.
- Hannaford P. (2000). "Cardiovascular events associated with different combined oral contraceptives: a review of current data." Drug Saf. 22(5): 361-71.
- Hornsby JL, Mongan PF, Taylor AT, Treiber FA. (1991). "'White coat' hypertension in children." J Fam Pract. 33(6): 617-23.
- Hussain SF. (2004). "Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review." Contraception 69(2): 89-97.
- Khan IA, Gajaria M, Stephens D, Balfe JW. (2000). "Ambulatory blood pressure monitoring in children: a large center's experience." Pediatr Nephrol. 14(8-9): 802-5.
- Koshy S, Macarthur C, Luthra S, Gajara M, Geary D. (2005). "Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load." Pediatr Nephrol. 20(10): 1484-6.
- Labots M, Kooter J, Serne E, Smulders Y. (2010). "Hypertension in young women: remember oral contraceptives." Ned Tijdschr Geneesk. 154: A1789.
- Le-Ha C, Beilin LJ, Burrows S, Huang RC, Oddy WH, Hands B, Mori TA. (2012). "Oral contraceptive use in girls and alcohol consumption in boys are associated with increased blood pressure in late adolescent." Eur J Prev Cardiol. 2012 Juli 11.

- Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, Wisniewski A, Feber J. (2010). "Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension." Pediatr Nephrol. 25(12): 2489-99.
- Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mzuno M. (2003). "Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients." Nephrol Dial Transplant. 18(3): 563-9.
- Luepker RV, Jacobs DR, Prineas RJ, Sinaiko AR. (1999). "Secular trends of blood pressure and body size in a multi-ethnic adolescent population: 1986 to 1996." J Pediatr. 134(6): 668-74.
- Lurbe E, Redon J, Tacons J, Alvarez V. (1995). "Ambulatory arterial blood pressure in normotensive children." Med Clin. 104(1): 6-10.
- Lurbe E, Alvarez V, Redon J. (2001). "Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents." J Clin Hypertens. (Greenwich). 3(6): 362-7.
- Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. (2005). "Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth." Hypertension 45(4): 493-8.
- Lurbe E, Alvarez J, Redon J. (2010). "Diagnosis and treatment of hypertension in children." Curr Hypertens Rep. 12(6): 480-6.
- Mancia G, Parati G. (2003). "The role of blood pressure variability in end-organ damage." J Hypertens Suppl. 21(6): 17-23.
- Marcovecchio ML, Patricelli L, Zito M, Capanna R, Ciampani M, Chiarelli F, Mohn A. (2006). "Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance." J Hypertens. 24(12): 2431-6.
- Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M. (2002). "White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients." Pediatr Nephrol. 17(11): 950-3.
- Matsuoka S, Awazu M. (2004). "Masked hypertension in children and young adults." Pediatr Nephrol. 19(6): 651-4.
- McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. (2007). "Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents." J Pediatr. 150(6): 640-4, 644, e1.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004). "The Fourth Report on Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents." Pediatr. 114: 555-576.

- Nessa A, Latif SA, Siddiqui NI. (2006). "Risk of cardiovascular diseases with oral contraceptives." Mymensingh Med J. 15(2): 220-4.
- Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. (1999). "Arm position is important for blood pressure measurement." J Hum Hypertens. 13(2): 105-9.
- Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. (2003). "Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement." J Hum Hypertens. 17(7): 459-62.
- Neuhauser HK, Rosario AS, Thamm M, Ellert U. (2009). "Prevalence of children with blood pressure measurements exceeding adult cutoffs for optimal blood pressure in Germany." Eur J Cardiovascular Prev Rehabil. 16(2): 195-200.
- Patzer L, Seeman T, Luck C, Wühl E, Janda J, Misselwitz J. (2003). "Day- and night-time blood pressure elevation in children with higher grades of renal scarring." J Pediatr. 142: 117-22.
- Pierdomenico SD, Cuccurullo F. (2010). "Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis." Am J Hypertens. 24(1): 52-8.
- Pimenta E. (2012). "Hypertension in women". Hypertens Res. 35(2):148-52.
- Reinehr T, Toschke AM. (2009). "Onset of puberty and cardiovascular risk factors in untreated obese children and adolescents: a 1-year follow-up study." Arch Pediatr Adolesc Med. 163(8): 709-15.
- Reusz GS, Hobor M, Tulassay T, Sallay P, Miltenyi M. (1994). "24 hour blood pressure monitoring in healthy and hypertensive children." Arch Dis Child. 70(2): 90-4.
- Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. (2007). "Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review." Can J Cardiol. 23(2): 132-8.
- Sadowski RH, Falkner B. (1996). "Hypertension in pediatric patients." Am J Kidney Dis. 27(3): 305-15.
- Seeman T, Palyzova D, Dusek J, Janda J. (2005). "Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension." J Pediatr. 147(3): 366-71.
- Sinaiko AR. (1993). "Pharmacologic management of childhood hypertension." Pediatr Clin North Am. 40(1): 195-212.
- Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. (1997). "Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects." J Pediatr. 130(2): 178-84.

- Sorof JM, Portman RJ. (2000). "White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure." J Pediatr. 137(4): 493-7.
- Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. (2004). "Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children." Pediatrics 113(3): 475-82.
- Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. (1995). "Non-dipper` hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study." Clin Nephrol. 43(6): 382-7.
- Wei W, Li Y, Chen F, Chen C, Sun T, Sun Z, Wu Y, Zhou J, Ba L. (2010). "Dyslipidaemia, combined oral contraceptives use and their interaction on the risk of hypertension in Chinese women." J Hum Hypertens. Jul 15.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S. (2004). "Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV." J Hum Hypertens. 18: 139-185.
- Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. (German Working Group on Pediatric Hypertension) (2002). "Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions" J Hypertens. 20(10): 1995-2007.
- Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, Long CR, Bailey KR, Wiltgen CM, Carlson CA. (1988). "Blood pressure load - a better determinant of hypertension." Mayo Clin Proc. 63(11): 1085-91.

8. Anhang

Anhang 1

ANAMNESEBOGEN

Datum:

Praxis:

Name:

Vorname:

Geburtstag:

Adresse:

Telefon:

Menarche:

Zyklus:

- regelmäßig?
- Besonderheiten?

Präparat:

Größe:

Gewicht:

Allg.:

Andere Erkrankungen bekannt?

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen? Ja Nein
- wenn ja, welche:
- Nieren- und Blasenerkrankungen? Ja Nein
- wenn ja, welche:
- Andere Erkrankungen? Ja Nein
- wenn ja, welche:

Comedikation?

Termin zur 24h-Blutdruckmessung:

1.

2.

Termin zum Nieren -US:

Laborwerte:

Sono Nieren:

Anhang 2

Krankenhaus - St. Elisabeth und St. Barbara - PF 200254 - 06003 Halle (Saale)

PATIENTEN-INFORMATION

**Kinderzentrum
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin**
Chefärzte:
PD Dr. med. L. Patzer
(geschäftsführend)
Hypertensiologe DHL
Dr. W. Lässig
Allergologie / Bronchopulmologie

Mauerstrasse 5
06110 Halle (Saale)
PF 200254 06003 Halle
Tel.: (0345) 2134320
Fax: (0345) 2134322

Ihre Zeichen/Ihre Nachricht vom

Unsere Zeichen

Durchwahl

Datum

Liebe Patientin,

wie Dir Dein behandelnder Gynäkologe erklärt haben wird, kann die Einnahme der Pille mit Nebenwirkungen verbunden sein.

Wir würden mit Deiner Hilfe gern untersuchen, ob sich bei jungen Frauen durch die Einnahme der Pille etwas an dem Blutdruck verändert oder nicht.

Wir würden dazu Deinen Blutdruck, bevor Du mit der Pille beginnst, einmal zu Hause mit Hilfe eines tragbaren Blutdruckmessgerätes über 24 Stunden messen und dann ein zweites Mal, wenn Du die Pille für ungefähr 3 Monate genommen hast.

Was bedeutet es für Dich, wenn Du mitmachen möchtest?

Wir messen bei Dir im Abstand von 3 Monaten zwei mal zu Hause den Blutdruck über 24 Stunden, und würden Dich bitten, vorher für eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und eine Blut- und Urinuntersuchung zur Verfügung zu stehen.

Du hast selbstverständlich jederzeit die Möglichkeit, Deine Einverständnis zu widerrufen. Dies hat keine Auswirkung auf Deine weitere medizinische Betreuung.

Alle erhobenen Befunde werden wir nach Abschluss der Untersuchungen Deinem behandelnden Frauenarzt bzw. Hausarzt in einem Arztbrief mitteilen.

Du wärst uns eine sehr große Hilfe, wenn wir bei Dir 2 mal den Blutdruck über 24 Stunden messen dürften, und wir somit wichtige Ergebnisse über das Zusammenspiel zwischen der Pille und möglichen Veränderungen des Blutdrucks bekommen würden.

Wir danken Dir für Deine Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen.

Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. Ludwig Patzer

Daniela Forsberg



zertifiziert nach proCum Cert
incl. KTO®

Betriebsnummer: 03 42 56 52
Inst.-Kennz.: 261 50 06 77
Steuernr.: 111/197/07805
Umsatzsteuer-ID: DE135131974
Bankverbindungen:
Bank für Sozialwirtschaft AG
Konto-Nr.: 148 30 00
BLZ: 810 205 00

Trägerin des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara ist die Katholische Wohltätigkeitsanstalt zur heiligen Elisabeth. Sie ist die Rechtsträgerin der Einrichtungen der Kongregation der Schwestern von der heiligen Elisabeth und unterhält Krankenhäuser, Altenheime sowie andere soziale Einrichtungen.

Anhang 3

Krankenhaus - St. Elisabeth und St. Barbara · PF 200254 · 06003 Halle (Saale)

ELTERN-INFORMATION

**Kinderzentrum
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin**
Chefärzte:
PD Dr. med. L. Patzer
(geschäftsführend)
Hypertensiologe DHL
Dr. W. Lässig
Allergologie / Bronchopulmologie

Mauerstrasse 5
06110 Halle (Saale)
PF 200254 06003 Halle
Tel.: (0345) 2134320
Fax: (0345) 2134322

Ihre Zeichen/Ihre Nachricht vom

Unsere Zeichen

Durchwahl

Datum

Sehr geehrte Eltern,

Ihre Tochter möchte sich gerne nach Rücksprache mit dem behandelnden Frauenarzt die Pille verschreiben lassen. Wir möchten Sie gern auf eine Studie zum Thema orale Kontrazeptiva aufmerksam machen, und Ihnen diese nun gern vorstellen:

Wie der behandelnde Gynäkologe erklärt haben wird, ist die Einnahme der Pille mit möglichen Nebenwirkungen verbunden. Wir möchten nun untersuchen, ob sich durch die Pille Veränderungen des Blutdrucks zeigen.

Bisher ist es noch nicht sicher geklärt, ob die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums einen Anstieg des Blutdrucks bedingt, oder aber die Pille keinen Einfluss auf den Kreislauf der jungen Patientinnen hat. Wir würden gern einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme der Pille und der klinischen Ausprägung bzgl. des Blutdrucks untersuchen. Das Ergebnis kann so aussehen, dass wir entweder eine Korrelation erkennen oder aber sich keine Veränderung durch die Pilleneinnahme zeigt.

Bisher gibt es in Deutschland keine wissenschaftliche Arbeit über orale Kontrazeptiva, welche junge Patientinnen zwischen 14 und 17 Jahren betrifft.

Für Sie würde es bedeuten, dass bei Ihrer Tochter sowohl vor Einnahme der Pille, als auch 3 Monate nach Beginn mit der Pille eine 24 Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt wird. Das tragbare Gerät misst zu Hause in bestimmten Abständen einen ganzen Tag lang den Blutdruck Ihrer Tochter. Die gewonnenen Blutdruckwerte werden dann ausgewertet, und mit den Normalwerten verglichen. Vor der ersten Messung des Blutdrucks würden wir gerne noch eine normale Urin- sowie Blutuntersuchung veranlassen und einen Ultraschall von den Nieren machen, um ausschließen zu können, dass eine eventuelle Veränderung des Blutdrucks nicht durch ein anderes Organ bedingt ist. Diese Untersuchungen sind völlig ungefährlich, und bedeuten keine große Belastung für Ihre Tochter.

Selbstverständlich besteht jederzeit die Möglichkeit, das Einverständnis zu widerrufen. Dies hat keine Auswirkung auf die weitere medizinische Betreuung Ihrer Tochter.

Alle erhobenen Befunde werden wir nach Abschluss der Untersuchungen dem behandelnden Gynäkologen bzw. Hausarzt mitteilen.

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie der Teilnahme in dieser Studie zustimmen würden.

Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. Ludwig Patzer

Daniela Forsberg, Med.-Studentin im 4. Studienjahr

Trägerin des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara ist die Katholische Wohltätigkeitsanstalt zur heiligen Elisabeth. Sie ist die Rechtsträgerin der Einrichtungen der Kongregation der Schwestern von der heiligen Elisabeth und unterhält Krankenhäuser, Altenheime sowie andere soziale Einrichtungen.



zertifiziert nach proCum Cert
incl. KTQ[®]

Betriebsnummer : 03 42 56 52
Inst.-Kennz.: 261 50 06 77
Steuernr.: 111/19707805
Umsatzsteuer-ID: DE135131974
Bankverbindungen:
Bank für Sozialwirtschaft AG
Konto-Nr.: 148 30 00
BLZ: 810 205 00

Krankenhaus · St. Elisabeth und St. Barbara · PF 200254 · 06003 Halle (Saale)

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

**Kinderzentrum
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin**
Chefärzte:
PD Dr. med. L. Patzer
(geschäftsführend)
Hypertensiologe DHL
Dr. W. Lässig
Allergologie / Bronchopulmologie

Mauerstrasse 5
06110 Halle (Saale)
PF 200254 06003 Halle
Tel.: (0345) 2134320
Fax: (0345) 2134322

Ihre Zeichen/Ihre Nachricht vom

Unsere Zeichen

Durchwahl

Datum

„Untersuchungen zum Einfluß eines Vesiko-Ureteralen-Refluxes auf die kontrazeptiva-induzierte Blutdruckerhöhung“

Einverständniserklärung:

Ich bin von _____ über die Ziele, Ablauf und mögliche Komplikationen der Studie zu Nebenwirkungen der Pille aufgeklärt worden und habe die Eltern- und Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich habe jeweils ein Exemplar der Informationsbögen erhalten.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Tochter

_____ geboren am _____

an dieser Studie teilnimmt.

Ich bin berechtigt, die Studie jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, abzubrechen. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten für eine Promotionsarbeit verwendet werden, und bin damit einverstanden.

(Ort, Datum)

(Unterschrift der Eltern)

(Ort, Datum)

(Unterschrift der Patientin)

(Ort, Datum)

(Unterschrift des Arztes /der Doktorandin)



zertifiziert nach proCum Cert
incl. KTQ®

Betriebsnummer: 03 42 56 52
Inst.-Kennz.: 261 50 06 77
Steuernr.: 111/197/07805
Umsatzsteuer-ID: DE135131974
Bankverbindungen:
Bank für Sozialwirtschaft AG
Konto-Nr.: 148 30 00
BLZ: 810 205 00

Trägerin des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara ist die Katholische Wohltätigkeitsanstalt zur heiligen Elisabeth. Sie ist die Rechtsträgerin der Einrichtungen der Kongregation der Schwestern von der heiligen Elisabeth und unterhält Krankenhäuser, Altenheime sowie andere soziale Einrichtungen.

9. Thesen

1. Die ambulante 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung war in dieser Studie als angewandte Methode zur Blutdruckmessung geeignet. Fehlerhafte Messungen waren nicht durch technische Funktionen des Gerätes limitiert, sondern entstanden durch die wiederholte Non-Compliance dreier initial eingeschlossener Probandinnen.
2. Vor der 1. Messung wurden zwei der 11 Probandinnen anhand der Rohwerte des Blutdruckes gemäß der Einteilung nach der Größe von Wühl et al. (2002) im Bereich der 90. Perzentile eingeordnet.
3. Diese beiden Probandinnen (P 7 und P 9) fielen außerdem mit einem BMI von 23,5 kg/m² und 27,8 kg/m² auf, welche die größten Werte des Kollektivs darstellten.
4. In der Gegenüberstellung der Blutdruckwerte vor und nach Einnahme oraler Kontrazeptiva ließen sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs im Rahmen der statistischen Analyse nach Transformation in SDS-Werte, welche eine vergleichende Gegenüberstellung ermöglichen, und bei Vergleich des dipping sowie blood pressure loads keine signifikanten Ergebnisse ermitteln.
5. Die Einzelanalyse sowohl der Rohwerte als auch der SDS-Werte zeigte jedoch Veränderungen des Blutdruckes in Form eines nachzuweisenden Blutdruckanstieges nach Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Vorliegen des zusätzlichen Risikofaktors Übergewichtigkeit.
6. Die oben genannten adipösen Probandinnen P 7 und P 9 boten in der 2. Messung somit progrediente Blutdruckwerte, welche > 95. Perzentile lagen und somit als hypertensiv eingeordnet wurden.
7. Probandin P 7 und P 9 zeigten des Weiteren einen erhöhten und insgesamt steigenden BP load. Eine der beiden Probandinnen fiel außerdem durch ein fehlendes dipping auf.

Lebenslauf

Name	Hanna Daniela Elisabeth Forsberg
Anschrift	Händelstraße 36 06114 Halle
Geburtsdatum	07. Mai 1982
Geburtsort	Arnsberg
Staatsangehörigkeit	deutsch / schwedisch
Familienstand	ledig, 1 Kind: Lasse Frederik Pepe, geb. 12. April 2011
Eltern	Dr. med. Kenneth Forsberg, Allgemein- und Viszeralchirurg Anne Forsberg, geb. Rötz, Medizinisch-technische Assistentin
Geschwister	Anne Sara Alexandra Forsberg, Assistenzärztin Anästhesie Helena Hillevi Maria Forsberg, Studentin
Schulbildung	09/88 – 07/92 Grundschule Bad Sassendorf 09/92 – 07/93 Archigymnasium Soest 09/93 – 06/01 Kardinal-von-Galen-Gymnasium Münster 06/01 Abitur 06/01 – 08/01 Summer School Uppsala / Schweden
Beruf / Studium	08/02 – 02/03 Arbeit im Bereich der Altenpflege ASB Münster 04/03 – 05/09 Studium der Medizin an der Martin-Luther - Universität Halle-Wittenberg - März 2005 Physikum - April 2009 schriftlicher Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung - Mai 2009 mündlicher Teil des Zwei- ten Abschnitts der Ärztlichen Prü- fung in Chirurgie, Innere Medizin, Pädiatrie und Gynäkologie/ Ge- burtshilfe

	seit 08/09	Assistenzärztin in der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Halle (Saale),
	April 2011	Geburt von Lasse mit anschließender Elternzeit
Praktika / Famulaturen	09/01 – 11/01	Krankenpflegepraktikum in der Pädiatrischen Kardiologie, Universitätsklinikum Münster
	03/02	Krankenpflegepraktikum in der Pädiatrie, Universitätsklinikum Münster
	09/05	Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Raphaelsklinik Münster
	03/06	Famulatur in der Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Keller, Nottuln
	07/06 – 08/06	Famulatur in der Klinik für Pädiatrie, Clemenshospital Münster
	09/06	Famulatur in der Klinik für Pädiatrie, Krankenhaus St. Elisabeth u St. Barbara, Halle
	02/07	Famulatur in der Inneren Medizin, Diakonie-Krankenhaus, Halle
	07/07	Famulatur in der Klinik für Pädiatrie / Neonatologie, Universitätskrankenhaus Linköping / Schweden
Praktisches Jahr	02/08 – 05/08	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle
	06/08 – 09/08	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätskrankenhaus Linköping / Schweden
	10/08 – 01/09	Klinik für Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital Luzern / Schweiz
Sonstige Interessen	Kunst, Natur, Sport, Reisen	
Sprachkenntnisse	Deutsch: Muttersprache Schwedisch: Muttersprache Englisch: Gut in Wort und Schrift	

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Dies ist mein erstes Promotionsverfahren und ich habe auch vorher noch keine Promotionsversuche unternommen.

Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herzlich danken möchte ich Herrn PD Dr. med. Ludwig Patzer und Herrn Prof. Dr. med. Dieter Körholz für die Möglichkeit zur Promotion, für die freundliche und fachliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen bei der Erstellung der Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich bei den niedergelassenen Gynäkologen aus Halle bedanken, welche mir bei der Suche geeigneter Probandinnen für die Studie und somit der Erstellung des Kollektivs geholfen haben.

Großer Dank geht an alle meine Freunde in Halle für eine tolle Studienzeit und für nun schon fast 10 gemeinsame Jahre - für eine Zeit, die unvergesslich bleiben wird!

Außerdem danke ich meinen „Münsteranern“ Stephe, Nina, Ann-Christin, Dani, Frede und Veronika für unsere Freundschaft.

Ich danke Malte Gems, dem Vater meines ersten Sohnes Lasse, für seine damalige Unterstützung und Motivation bei Erstellung der Arbeit.

Großen Dank möchte ich meinen Eltern sagen, welche mich im gesamten Studium unterstützt haben und zu jedem Zeitpunkt in meinem Leben hinter mir standen. Ich danke meinen beiden Schwestern, Alexandra und Helena, für ihre Verbundenheit, Liebe und Nähe.

Letzendlich gilt mein größter Dank meinem kleinen Sohn Lasse, der mich seit seiner Geburt mit unglaublichem Stolz und unendlicher Dankbarkeit erfüllt.

- Du bist mein größtes Geschenk, mein Sonnenschein. Danke!