

Bluthochdruck und Folgeerkrankungen bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie und Dysmelien

Empfehlungen für Diagnostik, Prävention und Therapie

September
2017

SCHÖN
HELFEN

CONTERGAN
SPRECHSTUNDE
HAMBURG

Schön Klinik Stiftung
für Gesundheit

Bluthochdruck und Folgeerkrankungen bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie und Dysmelien

Empfehlungen für Diagnostik, Prävention und Therapie

Herausgeber:

Schön Klinik Stiftung für Gesundheit gemeinnützige GmbH
Geschäftsführerin: Dr. Anne-Marie Hamm
Seestr. 5 a, 83209 Prien am Chiemsee

Verantwortlich: Dr. med. Rudolf Beyer

Hamburg, 14. September 2017

© Schön Klinik Stiftung für Gesundheit gemeinnützige GmbH

Danksagung

Im Oktober 2016 wurde von der Schön Klinik Stiftung für Gesundheit ein Expertentreffen zum Thema "Hypertonie bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie" durchgeführt. Die vorliegende Arbeit ist eine Zusammenfassung der einzelnen Referate und Diskussionsbeiträge.

Ich möchte mich an dieser Stelle im Namen der Schön Klinik Stiftung für Gesundheit ganz herzlich bei den folgenden Referenten bedanken:

Prof. Dr.-Ing. Klaus Affeld

Univ. Prof. Dr. med. Cor de Wit

Dr. med. Amir Kapic

Dipl.- Ing. Christoph Lederer

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Lüders

Priv.-Doz. Dr. med. Tobias N. Meyer

Dr.- Ing. Sarah Schneider

Dr. med. Jan Schulte-Hillen

Dr. med. Julius Weinrich

Prof. Dr. med. Burkhard Weisser

Die Tatsache, dass Experten unterschiedlicher Fachrichtungen in einen interdisziplinären Dialog eingetreten sind und sich aktiv an dieser Fragestellung beteiligt haben, verdient eine besondere Würdigung. Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Jan Schulte-Hillen, der dieses Thema erstmals systematisch aufgearbeitet und damit den Grundstein für diesen Dialog gelegt hat. Ferner möchte ich mich bei Frau Dehlia Brkitsch und bei Frau Dr. Anne-Marie Hamm bedanken, die maßgeblich zur Durchführung dieses Treffens beigetragen haben.



Rudolf Beyer

Einführung

Seit einigen Jahren zeigen sich bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie (Conterganschädigung) deutliche Hinweise auf ein vergleichsweise höheres Risiko für Bluthochdruck und daraus resultierende Folgeerkrankungen¹.

Die Betroffenen sind mittlerweile in einer Altersgruppe (Geburtsjahrgänge 1958 bis 1963) in der allgemein mit einem Anstieg von Herz-Kreislaufferkrankungen zu rechnen ist. Gleichzeitig ist die Teilnahme an gesundheitlicher Vorsorge, ein zentraler Bestandteil des Gesundheitssystems, durch verschiedene Barrieren erschwert. Als Beispiel sei hier die Blutdruckmessung mittels Oberarmmanschette und Manometer genannt. Bei Menschen mit kurzen Armen ist schon diese Basisdiagnostik nicht zuverlässig anwendbar.

Es gibt in der Medizin wahrscheinlich keinen Messwert, der auf vergleichbar einfache Weise erhoben wird und zugleich einen so großen Einfluss auf Diagnostik und Therapiesteuerung hat. Dabei ist die arterielle Hypertonie weltweit der bedeutendste Risikofaktor für Mortalität und Morbidität.

Blutdruckmessung bei Patienten mit Thalidomid-Embryopathie und Dismelien

Die Messung des Blutdrucks ist fester Bestandteil der Präventivmedizin. Dabei hat die Selbstmessung durch die Patienten in häuslicher Umgebung einen besonderen Stellenwert, da diese Werte seltener situativ verfälscht sind.

Die übliche Blutdruckmessung versagt jedoch bei Patienten mit Thalidomid-Embryopathie und Dismelien (Fehlbildungen der Gliedmaßen), weil grundlegende Voraussetzungen nicht hinreichend erfüllt sind. Die Extremitätenfehlbildungen gehen in der Regel auch mit Fehlbildungen des Gefäßsystems einher (hypoplastische Arterien)². Dies könnte ein weiterer Faktor sein, der die Blutdruckmessung am Oberarm verfälscht.

Etwa 87,8% aller Thalidomidgeschädigten haben Fehlbildungen der oberen Extremitäten. Diese Fehlbildungen sind individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Bei etwa 10,5% fehlen die Arme, so dass die Hände direkt an der Schulter sitzen (Phokomelie). Bei etwa 5,0% fehlt die Extremität komplett (Amelie)³.

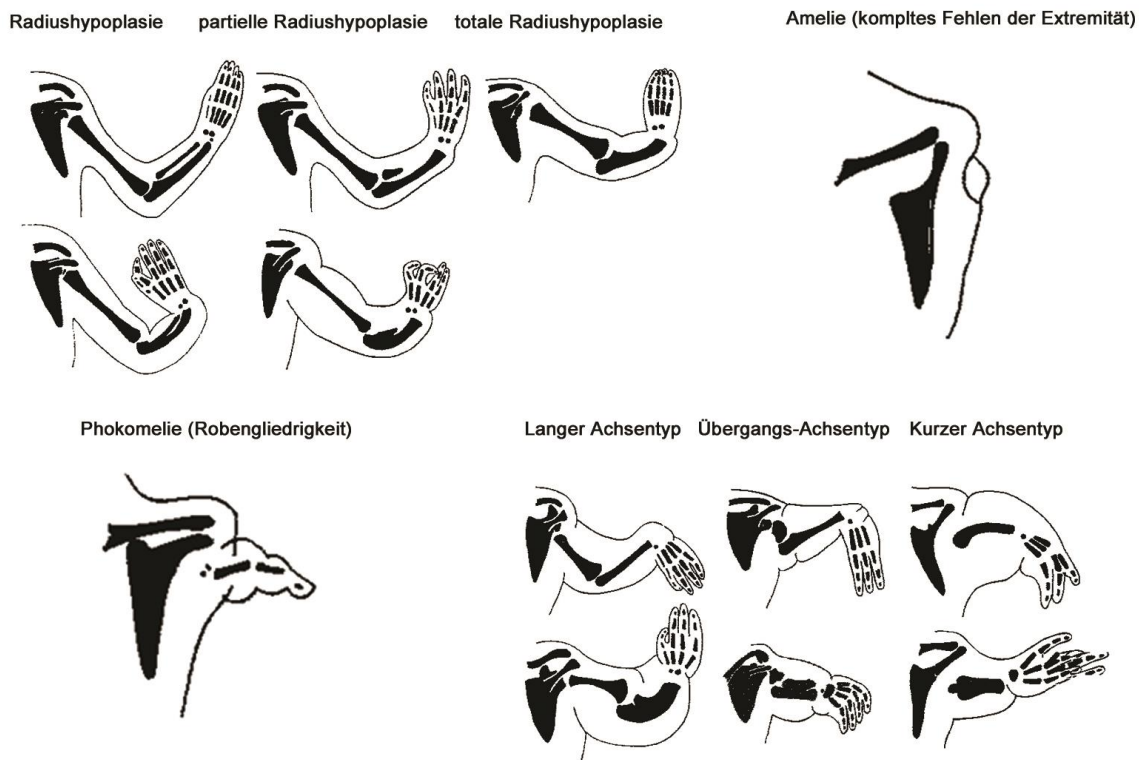
Tabelle 1: Übersicht vorgeburtliche Schädigungen der verschiedenen Körperregionen (modifiziert nach³)

Schädigungsbereiche	Vorgeburtliche Schäden
Obere Extremität	87,8%
Phokomelie* obere Extremität	10,5%
Amelie** obere Extremität	5,0%
Untere Extremität	53,0%
Phokomelie /Amelie untere Extremität	1,8%
Wirbelsäule und Becken	55,6%
Schädigung im Kopfbereich und der Sinnesorgane	35,4%
Gehörlosigkeit	5,4%
Sehschäden oder Blindheit	35,1%
Innere Organe (u.a. Herz, Nieren, Magen-Darmtrakt)	38,4%

* Arme/Beine sind nicht ausgebildet, die Hände sind an der Schulter, Füße sind an der Hüfte angewachsen

** Arme und Beine sind nicht ausgebildet, Hände und Füße fehlen.

Abbildung 1: Variabilität der Fehlbildungen der oberen Extremität bei Thalidomid-Embryopathie (modifiziert nach⁴)



Häufigkeit von Bluthochdruck bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie

Nach einer japanischen Studie¹ mit 76 Teilnehmern beträgt der Anteil an Bluthochdruck bei Thalidomidgeschädigten 46,7%. Im Vergleich dazu beträgt die Prävalenz für Hypertonie in Deutschland in der Altersgruppe der 50 bis 59-jährigen 31,8%⁵. Auch wenn aufgrund der geringen Fallzahlen ein direkter Vergleich keine Beweiskraft hat, ist dies zumindest ein Hinweis auf ein deutlich höheres Vorkommen von Bluthochdruck bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie.

Eine brasilianische Studie mit 28 Teilnehmern konnte zeigen, dass ein frühzeitiges Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen signifikant häufiger ist als in der Allgemeinbevölkerung⁶.

Gründe für ein häufigeres Vorkommen von Bluthochdruck bei Thalidomidgeschädigten könnten eine vergleichsweise schlechtere

gesundheitsbezogene Lebensqualität und die hohe Prävalenz psychischer Störungen sein⁷.

Zusätzlich wird vermutet, dass ein Teil der Thalidomidgeschädigten aufgrund solider Barrieren^{8, 9}, sozialem Rückzug oder Arztvermeidungsverhalten schlechter an die Gesundheitsvorsorge angebunden sind. Dies ist für die Betroffenen potentiell nachteilig, da ab etwa Mitte Fünfzig deutlich mehr Menschen an Bluthochdruck erkranken⁵.

Ob es bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie oder Dysmelien zusätzliche Faktoren geben kann, die zu einem Bluthochdruck führen, ist zurzeit nicht geklärt. Jedoch zeigt sich bei einem Vergleichskollektiv, nämlich Menschen mit amputierten Gliedmaßen, eine hohe Sterblichkeit durch Herz-Kreislaferkrankungen¹⁰. Dies wird unter anderem einem schwer therapierbaren Bluthochdruck zugeschrieben.

Fazit

1. Bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie und Dysmelie bestehen erhebliche Probleme zuverlässige Blutdruckwerte zu ermitteln.
2. Die üblichen Methoden der Gesundheitsvorsorge greifen nur ungenügend.
3. Wahrscheinlich führen verschiedene Faktoren zu einem erhöhten Auftreten von nicht diagnostiziertem Bluthochdruck und Folgeerkrankungen.

Empfehlung für die Blutdruckdiagnostik bei Thalidomid-Embryopathie und Dysmelie

1. Bei Patienten mit Oberarmdefekt sollten wenn möglich zunächst eine vergleichende Blutdruckmessung an allen 4 Extremitäten durchgeführt werden. Wenn die Werte der Beine deutlich über denen der Arme liegen (>20 mmHg), sollten künftig die Messungen an den Beinen favorisiert werden.

2. Im Rahmen geplanter chirurgischer Eingriffe könnte eine vergleichende Blutdruckmessung invasiv intraarteriell sowie konventionell zur Ermittlung eines individuellen Korrekturfaktors erwogen werden. Dabei muss immer eine Abwägung der Indikation, des Nutzen und der Risiken erfolgen¹¹ (Nachblutung, Hämatom, Aneurysma spurium, arteriovenöse Fistelbildung, Gefäßspasmus, Ischämie mit Verlust der Extremität, Infektion, versehentliche intraarterielle Injektion)¹².

3. Unabhängig von der Blutdruckmessung sollte bei allen Menschen mit Thalidomid-Embryopathie oder Dysmelie gezielt nach Endorganschäden (sekundäre Hypertonie Zeichen) und Risikofaktoren gesucht werden. Dabei bieten sich folgende Untersuchungen an:
 - Laboruntersuchung im Blut: Lipide, Cholesterin, Glucose, Harnsäure, Cystatin-C, Elektrolyte
 - Laboruntersuchung im Urin: Eiweiß
 - Elektrokardiogramm
 - Echokardiografie des Herzens
 - Duplex Sonografie der Hirn versorgenden Arterien
 - Duplex Sonografie der abdominalen Aorta und der Becken-Bein Arterien
 - 24-h Blutdruckmessung zum Erfassen der Tag-Nacht Rhythmik (Dipping)
 - Messung der Pulswellengeschwindigkeit
 - Spiegelung des Augenhintergrundes

Verfahren zur Blutdruckdiagnostik

Wenn aufgrund kurzer oder fehlender Arme die konventionelle Oberarmmessung nicht möglich ist, bieten sich prinzipiell die Beine für die Blutdruckmessung an.

In einer Studie¹³ mit 960 gesunden Probanden unterschiedlicher Altersgruppen konnte im Mittel ein um 18 mmHg höherer systolischer Blutdruck bei Messung am Knöchel nachgewiesen werden.

Eine japanische Arbeitsgruppe verglich die unterschiedlichen Blutdruckwerte an Bein und Arm (Knöchel-Arm-Index) bei 17 Thalidomidgeschädigten mit vorhandenen Daten groß angelegter amerikanischer Studien¹⁴. Anhand der so gewonnenen Daten ergab sich folgende Empfehlung:

Bei der Blutdruckmessung an der unteren Extremität sollte ein oszillometrisches Blutdruckmessgerät verwendet werden, die Indexmarkierung der Blutdruckmanschette soll im Bereich der Art. tibialis posterior (Innenknöchel) liegen. Die Manschette muss an den Umfang des Knöchels angepasst sein. Die Messung soll im Liegen erfolgen. Für die Korrektur der Messergebnisse ist folgende Formel geeignet:

$$\text{Blutdruck}_{\text{syst}} [\text{mm Hg}] = \text{Blutdruck}_{\text{syst}} [\text{mm Hg}] \text{ der unteren Extremität} \times 0,88$$

Wenn dabei eine Blutdruckmanschette der Größe M verwendet wurde, war der Wert um 8mmHg niedriger als bei Manschettengröße S. Bei Verwendung der Manschettengröße M sollte also folgende Formel angewendet werden:

$$\text{Blutdruck}_{\text{syst}} [\text{mm Hg}] = \text{Blutdruck}_{\text{syst}} [\text{mm Hg}] \text{ der unteren Extremität} + 8 [\text{mm Hg}] \times 0,88$$

Beispiel bei Verwendung der Manschettengröße M:

Blutdruck an der unteren Extremität 160/90 mmHg

$$\text{Blutdruck}_{\text{syst}} = (160 \text{ mmHg} + 8 \text{ mmHg}) \times 0,88 = 147,8 \text{ mmHg}$$

Dieser Korrekturfaktor entspricht in etwa dem als normal angenommenen Knöchel-Arm-Index (ABI-Wert 0,9)¹⁵.

Wichtige Voraussetzungen für die Interpretation der so erhaltenen Blutdruckwerte ist der Ausschluss einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (falsch niedrige Blutdruckwerte durch Gefäßengstellen) und eine diabetische Medianekrose (falsch

hohe Blutdruckwerte durch Rigidiät der Gefäßwand). Für die Bewertung der an der unteren Extremität gemessenen Blutdruckwerte sollten deshalb zunächst eine Duplex- oder Doppler-Untersuchung der abdominellen Aorta und Becken-Bein-Gefäße erfolgen.

Eine nicht passende Blutdruckmanschette stellt die häufigste Fehlerquelle bei der Blutdruckmessung dar¹⁶, deshalb sollte sich die Manschettengröße an dem gemessenen mittleren Umfang im Bereich der Blutdruckmanschette oberhalb des Knöchels orientieren.

Messungen am Oberschenkel sind in der Regel nur mit Blutdruckmonitoren aus dem Bereich Anästhesie- und Intensivmedizin möglich, da die üblichen Geräte für die Arztpraxis oder Heimanwendung nicht genügend Manschettendruck erzeugen. Zudem ist die Messung an Wade und Oberschenkel äußerst schmerzhaft und daher für eine Langzeitblutdruckmessung nicht geeignet.

Einschränkend gilt für die Blutdruckmessung an den Beinen, dass die Genauigkeit nicht mit der Oberarmmessung vergleichbar ist¹⁷. Deshalb sollten bei der Beurteilung immer sekundäre Hypertonie Zeichen und Endorganschäden mitberücksichtigt werden.

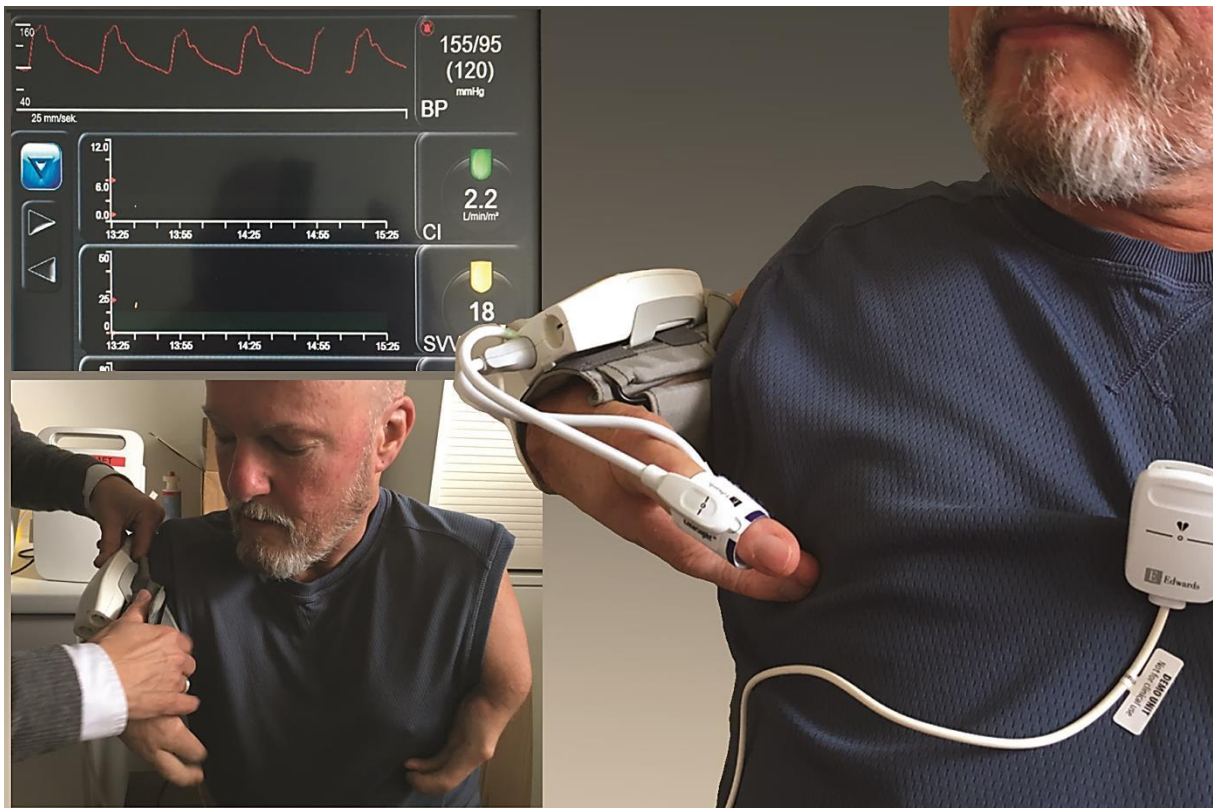
Es gibt neuere Blutdruckmessgeräte (SomnoTouch[™], Fa. Somno Medics, ClearSight[™], Fa. Edwards Lifesciences), die eine Blutdruckmessung am Finger erlauben und somit prinzipiell für Menschen mit Dysmelien geeignet erscheinen. Eine Fallbeschreibung konnte die erfolgreiche Anwendung im Rahmen der perioperativen Überwachung bei einem Thalidomidgeschädigten mit Phokomelie zeigen¹⁸.

Die angewendeten Messprinzipien sind die Methode von Peñáz¹⁹ bei dem ClearSight[™] Monitor und die Pulswellenlaufzeit (Pulse Transient Time PTT) bei SomnoTouch^{™20}.

Beide Geräte benötigen einen konventionell erhobenen Blutdruck zur individuellen Kalibrierung und sind nicht für die Messungen an der unteren Extremität validiert. Da beim SomnoTouch[™] der Blutdruck mittels Pulswellenlaufzeit ermittelt wird, fließt die Körpergröße unter Annahme einer normalen Armlänge in den Rechenalgorithmus ein. Dies limitiert die einfache Anwendung bei Menschen mit Dysmelien.

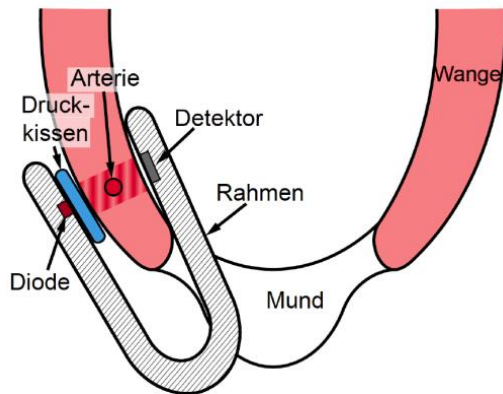
Das ClearSight™ System ist als Monitor für der Bereich der Intensivmedizin konzipiert und erscheint aufgrund hoher Kosten für den Routinebetrieb in einer Hausarztpraxis wenig geeignet.

Abbildung 2: Anwendung des Edward Lifesciences Monitor ClearSight™ bei Fehlbildungen der oberen Extremität



Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr.-Ing. K. Affeld, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Labor für Biofluidmechanik in Berlin, hat ein neues Verfahren zur nichtinvasiven Messung des Blutdrucks an der Wange (Druck der Arteria facialis) entwickelt²¹. Die Messungen basieren auf einem photoplethysmographischen Verfahren. Das Verfahren ist aktuell noch nicht anwendbar, weil der zugrundeliegende Messalgorithmus bisher nicht ausreichend validiert werden konnte. Da die Messung unabhängig von den Extremitäten durchgeführt wird, wäre dieses Verfahren sehr gut geeignet für alle Menschen mit Dysmelien.

Abbildung 3: In Erprobung - Nichtinvasives Blutdruckmessverfahren an der Wange



Die 24h Blutdruckmessung erscheint sinnvoll, denn ein gestörtes Verhältnis der Tag-Nacht Rhythmik kann einen zusätzlichen Hinweis auf Bluthochdruck geben²². Neuere Geräte für die 24h ambulante Blutdruckmessung können zusätzlich die Pulswellengeschwindigkeit messen und damit die Gefäßsteifigkeit bestimmen. Dabei kann die Gefäßsteifigkeit als ein weiteres Kriterium zur indirekten Hochdruckdiagnostik herangezogen werden^{23, 24}.

Die Selbstmessung hat einen hohen Stellenwert bei der Hochdrucktherapie. Für Patienten mit Dysmelien sollten vorzugsweise Blutdruckmessgeräte individuell nach Bedienbarkeit ausgewählt werden, die idealerweise eine Nutzung ohne Assistenz ermöglichen. Möglicherweise können konventionelle Geräte durch Hilfsmittelanpasser individuell modifiziert werden. Es erscheint sinnvoll, in der Hausarztpraxis sowohl die korrekte Durchführung als auch Abweichungen durch die Messung am Unterschenkel der Geräte individuell zu prüfen.

Therapie des Bluthochdrucks

Da es in Hinblick auf den optimalen Blutdruck bei Contergangeschädigten keine eigenständigen Untersuchungen oder Erkenntnisse gibt, gelten für diese Patientengruppe uneingeschränkt die Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga.

Tabelle 2: Empfehlungen 2016 für die Blutdruckeinstellung

Empfehlung für			Zielblutdruck
Allgemein	syst./diast.	unter	140/90 mmHg
Diabetes mellitus	diastolisch	zwischen	80-85 mmHg
Biologisches Alter > 80 Jahre	systolisch	zwischen	140-150 mmHg
Nephropathie mit Proteinurie (≥ 300 mg/d)	systolisch	unter	130 mmHg

Allgemeine Maßnahmen

Allgemeine Maßnahmen können effektiv den systolischen Blutdruck beeinflussen²⁵ und sollten immer als Teil einer Therapie zur Anwendung kommen.

Tabelle 3: Allgemeine Maßnahmen zur Blutdrucksenkung

Maßnahme	Senkung des systolischen Blutdrucks
Salzreduktion	2-8 mmHg
Reduktion des Alkoholkonsums	2-4 mmHg
Körperliche Aktivität	4-20 mmHg
DASH (Diätetischer Ansatz zum Stopp von Hochdruck)	8-14 mmHg
10 kg Gewichtsreduktion	5-20 mmHg
3-wöchiges Lachtraining /Entspannungsmaßnahmen	6 mmHg

Medikamentöse Therapie

Die derzeit gängigen Substanzklassen sind gleichermaßen für die medikamentöse Therapie bei Thalidomidgeschädigten geeignet. Dabei hat die Adhärenz eine entscheidende Bedeutung^{26, 27}. Nur bei verständlichen Informationen über erwartete Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen werden Patienten eine dauerhafte Therapie akzeptieren.

Dies gilt für Menschen mit Thalidomidschäden in einem besonderen Maß, denn in der Regel ist diese Gruppe aufgrund ihrer eigenen Schädigungshistorie äußerst skeptisch und zurückhaltend beim Gebrauch von Medikamenten. Neben einer angemessenen therapeutischen Zuwendung können hier eventuell auch Methoden der digitalen Medizin sinnvoll angewendet werden.

Eine ungelöste Frage bei der Therapie ist die Einstellung mit Blutdrucksenkern bei Patienten mit klaren Anzeichen eines Hochdrucks ohne eine Kontrollmöglichkeit der Blutdruckwerte. Dies kann zum Beispiel bei sogenannten Vierfachgeschädigten (4 Extremitäten betroffen) vorkommen.

Eine Metaanalyse aus 2015 konnte zeigen, dass anhaltende orthostatische Hypotonie mit einem signifikant erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder Tod einhergeht²⁸. Als eine der häufigsten Ursachen für orthostatische Hypotonie gilt die unerwünschte Nebenwirkung Blutdrucksenkender Medikamente²⁹.

Weil diese Risiken genau so schwerwiegend eingestuft werden müssen wie die einer Hypertonie, ist eine „blinde“ medikamentöse Therapie keine geeignete Lösung.

Bei diesen Patienten sollte individuell unter klinischen Bedingungen versucht werden, valide Blutdruckwerte zu ermitteln. Wenn mindestens ein Finger vorhanden ist, könnte dies mittels ClearSight™ System und vergleichender invasiver Blutdruckmessung erfolgen.

Prävention von Bluthochdruck und Folgeerkrankungen mittels körperlicher Aktivität

Es gibt zunehmend Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Menschen mit Thalidomid-Embryopathie. Zusätzlich ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass diese Gruppe aufgrund ihrer Behinderung eine geringere körperliche Aktivität zeigt. Dabei profitieren gerade Untrainierte von einer Steigerung körperlicher Aktivität erheblich. Die körperliche Fitness hat entscheidende Einflüsse auf die Morbidität und Sterblichkeit³⁰.

Bei der Frage, wie bei Patienten generell der Status der körperlichen Fitness erhoben werden kann, hat sich gezeigt, dass die Selbsteinschätzung (Borg-Skala)³¹ der Patienten eine einfache und zugleich valide Methode ist.

Aufgrund der enorm unterschiedlich ausgeprägten Behinderungen bei Menschen mit Thalidomidschäden können keine allgemeingültigen Empfehlungen für die richtige Sportart gegeben werden. Vielmehr muss individuell für jeden Einzelnen herausgefunden werden, welche Arten der regelmäßigen körperlichen Aktivität für ihn geeignet sind. Hierbei könnten Sporttherapeuten und Personal Trainer eine zentrale Rolle einnehmen.

Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass selbst mit einfachen Mitteln ein unmittelbarer Trainingseffekt erzielt werden kann³². Dabei lässt sich körperliche Aktivität durch gezielte Bewegungsempfehlungen (Beispiel: 10.000 Schritte am Tag) für den Alltag und durch die Verwendung von Schrittzählern signifikant steigern. Dies kann zu einer relevanten Reduktion des Risikoprofils für Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen³³.

Literaturverzeichnis

- ¹ Shiga, T. et al.: Multicenter investigation of lifestyle-related diseases and visceral disorders in thalidomide embryopathy at around 50 years of age. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2015 103: 787–793.
- ² Apostolos Mamopoulos, Thomas Nowak, Bernd Luther: Peripheral arterial reconstruction in a patient with thalidomide embryopathy and chronic occlusion of the femoral artery. *Vasa* 2013; 42: 304-307
- ³ Andreas Kruse, Christina Ding-Greiner et al: CONTERGAN Wiederholt durchzuführende Befragung zu Problemen, speziellen Bedarfen und Versorgungsdefiziten von contergangeschädigten Menschen - Endbericht an die Conterganstiftung für behinderte Menschen. Institut für Gerontologie der Universität Heidelberg 21. Dezember 2012
- ⁴ Hans-Georg Willert, Hans-Lothar, Henkel: Klinik und Pathologie der Dysmelie. Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik Band 26. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969
- ⁵ H. Neuhauser, M. Thamm, U. Ellert: Blutdruck in Deutschland 2008–2011. *Bundesgesundheitsbl.* 2013 56:795–801
- ⁶ Kowalski, T. W. et al: Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2015 103: 794–803.
- ⁷ Peters, K. M., Albus, et al.: Gesundheitsschäden, psychosoziale Beeinträchtigungen und Versorgungsbedarf von contergangeschädigten Menschen aus Nordrhein-Westfalen in der Langzeitperspektive. Gutachten im Auftrag des Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen 2014
- ⁸ Bundesverband Selbsthilfe Körperbehinderter e.V. und Aktion Mensch: Fallbeispiele „Barrieren im Gesundheitswesen -Probleme bei der Hilfsmittelversorgung“
- ⁹ Roser, J.-M.; Budroni, H.; Schnepf, W.: Abschlussbericht zum Projekt Entwicklung einer Zielvereinbarung zur barrierefreien Krankenhausversorgung von Menschen mit Mehrfachbehinderungen. Fakultät für Gesundheit, Private Universität Witten/Herdecke gGmbH 2011
- ¹⁰ Nallegowda, M. et al.: Amputation and Cardiac Comorbidity: Analysis of Severity of Cardiac Risk. *PM&R.* 2012 Sep;4(9):657-66.
- ¹¹ Scheer, B. V.; Perel, A; Pfeiffer, U. J.: Clinical review: Complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Critical Care* 2002, 6:198-204
- ¹² Walensi M., Elsner A.: Arterieller Zugang. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1630-1635
- ¹³ Gong, Y. et al.(2015): Valuation of Normal Range of Ankle Systolic Blood Pressure in Subjects with Normal Arm Systolic Blood Pressure. *PLoS ONE* 10(6):e0122248.doi:10.1371/journal.pone.0122248
- ¹⁴ Atsuto Yoshizawa: Q&A on Thalidomide-Impaired People. National Center for Global Health and Medicine (2014) Toyama, Japan. Online Publication: http://www.ncgm.go.jp/eng/pdf/saridmaid_qa5-5_eng_20140613.pdf
- ¹⁵ S3-Leitlinie "Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge" <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html>
- ¹⁶ Smith, L.: New AHA Recommendations for Blood Pressure Measurement. *Am Fam Physician.* 2005 Oct 1;72(7):1391-1398
- ¹⁷ Henley, N. et al.: A Pilot Study: Comparison of Arm Versus Ankle Noninvasive Blood Pressure Measurement at 2 Different Levels of Backrest Elevation. *Dimens Crit Care Nurs.* 2015 Jul-Aug;34(4):232-5.

-
- 18 Rosie Earle et al.: Real-time measurement of blood pressure with Nexfin in a patient with thalidomide-related phocomelia. *Journal of Clinical Anesthesia* Volume 34, November 2016, Pages 244-246
 - 19 K. H. Wesseling: Finapres - Kontinuierliche, nichtinvasive arterielle Blutdruckmessung am Finger nach der Methode von Peñáz. W. Meyer-Sabellek et al. (eds.), *Indirekte 24-Stunden Blutdruckmessung*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1988
 - 20 Patzak, A.: Kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Pulswellenlaufzeit. *Kliniker* 2015; 44 (5): 2015 238–242
 - 21 Schneider, S. et al.: Blood Pressure Measurement on the Cheek. *Current Directions in Biomedical Engineering*; 2016; 2(1): 237-240
 - 22 Middeke, M.: Die U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organschäden. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2640-2642
 - 23 Weber, T.: Clinical Shortcuts: Gefäßsteifigkeit und Blutdruck. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2016; 23 (5-6), 151-156. www.kup.at/kup/pdf/13428.pdf
 - 24 T.Mengden et al.: Arterielle Gefäßsteifigkeit - Ursachen und Konsequenzen. *Kardiologie* 2016; 10:38–46
 - 25 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U. S. Department of Health and Human Services. December 2003
 - 26 Durand H et al.: Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Aug
 - 27 Haynes RB et al.: Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD000011.
 - 28 Fabrizio, R. et al.: Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *European Heart Journal* (2015) 36. 1609-1617
 - 29 Braune, S. ; Lücking, C. H.: Orthostatische Hypotonie. *Deutsches Ärzteblatt* 94, Heft 50, 12 Dezemebr 1997 (41)
 - 30 William L. Haskell et al.: Physical Activity and Public Health - Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1081-1093.
 - 31 Borg G.A.: Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1982; 14:377-381.
 - 32 M. D. Denkinge: Wenn es um Prävention geht, zählt jeder Schritt. *MMW-Fortschr. Med*. Nr. 45 / 2008 (150. Jg.)
 - 33 Leibiger, A. et al: Einfluss einer Maßnahme zur betrieblichen Gesundheitsförderung mit Einsatz von Schrittzählern zur Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Schrittzählerstudie „DAMP plus 3000!“). *J Hypertonie* 2012; 16 (4): 12–17.