Kardiologie & Angiologie

## Die Renaissance von Pulswellengeschwindigkeit, Augmentation und zentralem Aortendruck als Determinanten des kardiovaskulären Risikos

J. Baulmann<sup>1</sup>; C.-P. Herzberg<sup>2,3</sup>; T. Störk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Deutsches Herzzentrum TU München:

<sup>2</sup>Praxis für Innere Medizin und Angiologie, Kirchheim/Teck;

<sup>3</sup>CardioPraxis Staufen, Göppingen

#### Schlüsselwörter

Arterielle Gefäßsteifigkeit, kardiovaskuläre Diagnostik, Pulswellengeschwindigkeit, Augmentation, zentral-aortaler Blutdruck

## Zusammenfassung

Die arterielle Gefäßsteifigkeit ist ein starker Marker der kardiovaskulären Risikostratifikation. Im klinischen Alltag wird sie vor allem mittels Pulswellenlaufzeit, Augmentation und zentral-aortalem Blutdruck gemessen. Der Artikel beschreibt die Messverfahren und deren klinische Relevanz.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Störk
CardioPraxis Staufen
Poststr. 25-27
73033 Göppingen
Tel:07161 – 680-15
Fax:07161 – 968583
Mail:thomas.stoerk@cardiopraxis-staufen.de
Web:www.cardiopraxis-staufen.de

### **Keywords**

Arterial stiffness, cardiovascular diagnostic, puls walve velocity, augmentation, central blood pressure

#### **Summary**

Arterial stiffness is a strong tool in cardiovascular risk stratification. In daily clinical routine, it is assessed by pulse wave velocity, augmentation and central aortic blood pressure. The paper aims at describing the various techniques applied together with their clinical relevance.

Pulse wave velocity, augmentation and central aortic blood pressure in cardiovascular risk stratification

Med Welt 2013; 64: 30-33

"Arterielle Gefäßsteifigkeit" ist seit Ende des 19. Jahrhunderts ein Oberbegriff für strukturelle und funktionelle Gefäßeigenschaften und enthält teilweise synonym gebrauchte Begriffe wie Arteriosklerose, Gefäßverkalkung, biologisches Gefäßalter bzw. deren Gegenteil, die (seit alters her verwandten) Begriffe Gefäßelastizität oder Gefäßcompliance. Die große prognostische Aussagekraft der Arteriellen Gefäßsteifigkeit ist wissenschaftlich gut belegt. Sie sollte, nach einmütiger Meinung der Autoren,

integraler Bestandteil einer kardiovaskulären Diagnostik sein.

# Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit

Ein direktes Maß der Arteriellen Gefäßsteifigkeit ist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Dabei gilt, je verkalkter die Aorta, desto höher ist die PWV. Ein indirekter Parameter der Gefäßsteifigkeit ist das Aus-

maß der Pulswellenreflexion (Augmentation, Augmentationsindex [AIx]). Eine höhere Augmentation führt zu einem höheren zentral-aortalen Blutdruck, der sich vom peripheren Blutdruck deutlich unterscheiden kann. Diese Druckunterschiede zwischen dem peripheren und zentralen Blutdruck sind also Folge funktioneller Gefäßeigenschaften, die mit dem Messen der Gefäßsteifigkeit erfasst werden (1).

## Pathophysiologische Grundlagen/Gefäßalter Augmentation

Augmentation (lat.: Erhöhung) quantifiziert die Druckerhöhung durch die reflektierte Pulswelle: das Ausmaß der Pulswellenreflexion erfährt somit eine Beschreibung. Puslwellenreflexion ist vor allem von der Endothelfunktion, dem peripheren Widerstand, also von "kleinen" Gefäßen und deren Funktion abhängig. Hierüber steht die Arterielle Gefäßsteifigkeit in engem, pathophysiologisch und klinisch bedeutsamen Zusammenhang zur arteriellen Hypertonie. Eine höhere Augmentation bedeutet einen höheren zentral-aortalen Blutdruck. Pathophysiologisch induziert eine höhere Augmentation infolge einer Zunahme der linksventrikulären Nachlast, eine erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse. Dies wird, bei entsprechender Disposition, bereits bei normotonen jungen Männern, noch bevor peripher erhöhte Blutdruckwerte gemessen werden können, beobachtet. Schreiten die pathologischen Gefäßver-

© Schattauer 2013 Med Welt 1/2013

änderungen fort, wird durch nun umso stärker reflektierte Druckwelle auch der periphere Blutdruck erhöht. Die isolierte systolische Hypertonie (ISH) als Hauptform der Altershypertonie, ist demnach direkte Folge einer erhöhten Gefäßsteifigkeit. Eine fortgeschrittene Gefäßsteifigkeit zeigt also nicht nur ein hohes kardiovaskuläres Risiko an (s. u.), sondern determiniert insbesondere die isolierte systolische Blutdruckerhöhung (ISH) (1).

## Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Ein dauerhaftes Einwirken hohen Blutdrucks lässt die Arterienwände steifer werden und führt damit zu einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit (pulse walve velocity [PWV]). Auch bei Diabetes mellitus und anderen zu kardiovaskulärer Schädigung führenden Erkrankungen und Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, Bewegungsmangel), wird anhand einer erhöhten PWV eine frühzeitige Gefäßalterung beobachtet.

## Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse

Die klinische Stärke der Gefäßsteifigkeitsmessung liegt in der Risikoprädiktion. Sehr gut belegt ist, dass eine fortgeschrittene Arterielle Gefäßsteifigkeit, gemessen anhand einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit einer hohen Mortalität verbunden ist (>Abb. 1). Nicht nur für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (>Abb. 1), ist gezeigt, dass die PWV eine sehr starke Prädiktion der Mortalität ermöglicht, sondern auch für Diabetiker, Hypertoniker, Ältere und schließlich auch Gültigkeit besitzt für die Allgemeinbevölkerung mit und ohne bereits eingetretener manifester Organschäden, wie in mehreren großen epidemiologischen Studien aufgezeigt (1).

Ein weiteres Beispiel für die große klinische Bedeutung der PWV war die Prädiktion kardialer Ereignisse anhand der PWV bei Hypertonikern mit einem intermediären Risiko. Die PWV-basierte Risikoschätzung war gegenüber einer anhand "bekannter" Risikofaktoren durchgeführten Risikoabschätzung, wie sie im Framingham-Risk-Score mit Geschlecht, Alter,

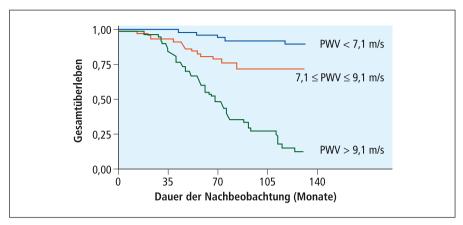


Abb. 1 Absterbekurven von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in Abhängigkeit der zu Beginn der Studie gemessenen PWV. Die PWVs wurden gemäß einer normierten Abstandsmessungen korrigiert (im Vergleich zu den ursprünglich publizerten "falschen" PWV-Ergebnissen von <9,4; 9,4≤12,0 und >12,0 m/s).

Blutdruck, Cholesterin, Diabetes und Raucherstatus erhoben wird, hoch überlegen. Die Kombination von beidem jedoch, Gefäßsteifigkeit und herkömmlichen Risikofaktoren, erbrachte eine sehr realitätsnahe Vorhersage des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse, also genau das, was eine moderne kardiovaskuläre Diagnostik fordert (>Abb. 2).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein hoher zentral-aortaler Blutdruck Organschäden stärker determiniert als ein hoher *peripherer* Blutdruck. Eine erhöhte Augmentation, gemessen anhand des Augmentationsindex (AIx) korreliert gut zu mehreren etablierten kardiovaskulären Risikoscores, wie zum Beispiel zum koronaren Plaqueload oder Framingham-Risk-Score. Der AIx hat einen unabhängigen prädiktiven Wert bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, vor allem aber bei Menschen mit "normal"-niedrigem Risiko, wie breit angelegte Bevölkerungsstudien gezeigt haben. So war bei 3 Studien mit ins-

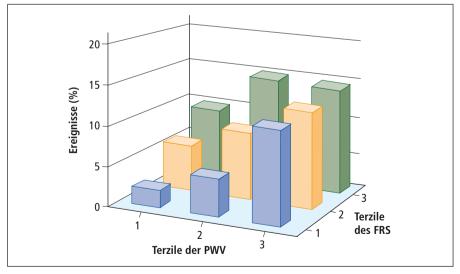


Abb. 2 Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Framingham-Risk-Score und kardiale Ereignisse. Kardiale Ereignisse in Abhängigkeit von Framingham-Risk-Score (FRS) und PWV, jeweils in Terzilen. Niedrige Säule bedeutet niedrige Ereigniszahl, hohe Säule hohe Ereigniszahl. Im laut FRS niedrigem kardiovaskulären Risikobereich waren die tatsächlich eingetretenen Ereignisse bei niedriger PWV niedrig, bei hoher PWV jedoch sehr hoch. Die beste Risikoprädiktion ergab sich aus der Kombination von FRS und PWV, was den zusätzlichen prädiktiven Nutzen der PWV aufzeigt.

Med Welt 1/2013 © Schattauer 2013

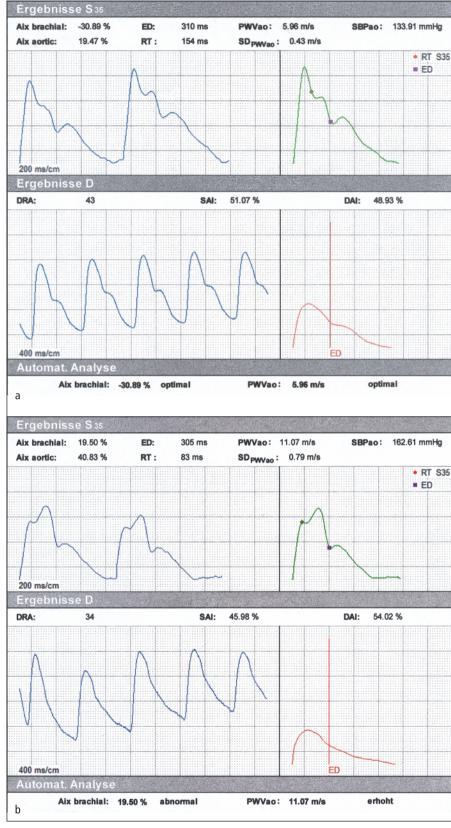


Abb. 3 a) Normalbefund b) Pathologischer Befund mit erhöhter Gefäßsteifigkeit

gesamt knapp 700 Koronarerkrankten der AIx bezüglich Re-Stenose, Progression der KHK und Gesamtmortalität unabhängig signifikant. Weiterhin konnte in einem Kollektiv von Bindegewebsatienten mit Marfan oder Marfan-ähnlichen Erkrankungen die unabhängige prädiktive Wertigkeit des AIx hinsichtlich einer aortalen Progression demonstriert werden.

## Vorgehensweise

Für die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit stehen heutzutage verschiedenste gut validierte nichtinvasive Techniken zur Verfügung. Seit 2008 haben sich Handhabung und Preis und damit die praktische Anwendbarkeit sehr stark verbessert. Zudem gab es 2008 die erste Validierungsstudie 2011 die erste invasive Validierungsstudie und 2012 die ersten harten Prognosedaten dieser neuen Gefäßsteifigkeits-Messgeräte (4). Diese beruhen zum Beispiel auf einer etwas modifizierten Oberarmblutdruckmessung, sind also äußerst einfach anzuwenden. Hierfür werden Pulswellen oszillometrisch aufgezeichnet und so analysiert, dass die entscheidenden Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit berechnet werden (PWV, AIx, zentraler Blutdruck, u.a.) Eine Form der Gefäßsteifigkeitsinterpretation ist die Übersetzung der Messergebnisse in ein biologisches Gefäßalter, was laut Erfahrung der Autoren den Patienten sehr gut verständlich ist. Wenn man beispielsweise eine PWV von 10 m/s bei einem 60-jährigen misst, dann würde nach Abgleich mit Normwerten ein biologisches Gefäßalter eines 70-jährigen resultieren. Dieser Patient hätte also ein deutlich vorgealtertes arterielles Gefäßsystem und darüber hinaus bereits einen manifesten Endorganschaden entwickelt (≥10m/s). Die Erfahrung zeigt, dass die Konfrontation dieses so plastisch geschilderten Voralterns sehr gut von Patienten verstanden wird und die Compliance verbessert. Bei Jüngeren bietet sich der Augmentationsindex für das Bestimmen des biologischen Gefäßalters an, weil in der 2. bis 5.Lebensdekade ein steiler Anstieg des AIx zu erwarten ist und so ein geringer Anstieg des Lebensalters bereits in einem relativ großen Anstieg des AIx resultiert (>Abb. 3) (1). Die Vor-

© Schattauer 2013 Med Welt 1/2013

teile der Bestimmung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit im klinischen Alltag sind in ▶Tabelle 1 wiedergegeben.

# Therapeutische Konsequenz

## Empfehlungen der Fachgesellschaften

Aufgrund der eindeutigen Studienlage bezüglich der schlechten Prognose der Hypertoniker mit hoher PWV fordern aktuelle Hypertonieleitlinien (ESH/ESC seit 2007,l DHL seit 2008) die Messung der PWV zur individuellen Risikoschätzung. Laut Konsensus-Papier zur Arteriellen Gefäßsteifigkeit gilt eine PWV von >10 m/s als manifester Endorganschaden. Die Fachgesellschaften (ESH/ESC, DHL u. a.) empfehlen daher bei diesen Patienten angepasste, strengere therapeutische Ziele.<sup>1</sup>

## Medikamente zur Beeinflussung des zentralen Blutdrucks

Für das klinische Verständnis ist wichtig, dass die Augmentation den Druckunterschied zwischen dem zentral-aortalen und dem peripheren Blutdruck determiniert. Dies bedeutet, dass bei identischem peripheren Blutdruck der zentrale Blutdruck in Abhängigkeit des Ausmaßes der Pulswellenreflexion niedrig (gesund) oder um bis zu 30 mmHg höher sein kann. Noch gibt es keine Grenzwerte für den zentralen Blutdruck, aus dem konkrete Evidenz-basierte Handlungsstränge abgeleitet werden müssen. Aus pathophysiologischen Erwägungen jedoch spricht vieles dafür, therapeutisch vorrangig den zentralen Blutdruck zu senken, was mehrere Antihypertensiva in starkem Ausmaß leisten. So wurde in der CAFE-Studie der zentrale, (aber nicht der periphere) Blutdruck in der mit ACE-Hemmer/Dihydropyridin-Kalzium-Antagonisten behandelten (ACE/Ca-Antagonist) Hypertoniker-Gruppe stärker gesenkt als in der mit Betarezeptorenblocker/

Tab. 1 Vorteile der Gefäßsteifigkeitsmessung

#### Technische Aspekte

- Leichte technische Durchführbarkeit
- Delegierbarkeit der Messung, Untersucherunabhängigkeit, beliebig oft wiederholbar
- Reproduzierbare Messergebnisse mit hoher Validität
- Relativ kostengünstig, lange Lebensdauer der Geräte, einmaliger Anschaffungspreis
- Gut in Klink/Praxisalltag integrierbar, Messdauer nur 3-10 min
- Kombinierbarkeit 24h-ABPM mit Gefäßsteifigkeitsmessung

## Patientenseitige klinische Aspekte

- Compliance der Patienten wird erhöht, anschauliche Visualisierung des biologischen Gefäßalters
- Einfache klinische Verlaufsbeobachtungen, Therapieüberwachung und -steuerung möglich
- Aussagekräftige Leitlinien-konforme Risikostratifizierung (sehr hohe prognostische Relevanz!)
- Neben der Hypertonie auch bei anderen Erkrankungen hilfreich, zum Beispiel bei Marfan-Patienten

Diuretikum behandelten Gruppe. Dies ging damit einher, dass in der ACE/Ca-Antagonist-Gruppe signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet wurden. Dieser Unterschied wäre nicht zu sehen gewesen, wenn man "nur" den peripheren, nicht jedoch den zentralen Blutdruck gemessen hätte. Bei isolierter Betrachtung des peripheren Blutdrucks könnte man die Überlegenheit der ACE/Ca-Antagonist-Kombination als "Blutdruckunabhängigen Effekt" ansehen. Unter Berücksichtigung des zentralen Blutdrucks muss dies neu interpretiert werden und die Ergebnisse fügen sich zwanglos in ein pathophysiologisches Konzept ein.

#### **Fazit**

Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (PWV, Alx, zentral-aortaler Blutdruck) gibt eine breite Information über das arterielle Gefäßsystem, von pathophysiologisch frühesten Gefäßveränderungen bis hin zum manifesten Endorganschaden. Sie kann Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stratifizieren, die von einer intensivierten kardiovaskulären Therapie profitieren können. Die Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit sollte daher integraler Bestandteil der kardiovaskulären Basisdiagnostik sein.

### **Ausblick**

Gefäßsteifigkeits-Messungen mit in 24h-ABDM integrierten Pulswellenanalysen werden in Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte den Stellenwert und die klinische Nutzung der Methode vermutlich künftig noch weiter steigern. In der klinischen Bewertung von kardiovaskulären Patienten erfährt die Arterielle Gefäßsteifigkeit nicht zuletzt wegen der erheblich verbesserten Messbarkeit gerade eine Renaissance. Wir haben also mit der frühen Detektion funktioneller Gefäßsteifigkeitsveränderungen ein sensitives Werkzeug in der kardiovaskulären Präventionsmedizin.

## Literatur

- Baulmann J et al. Arterial stiffness and pulse wave analysis. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 (Suppl. 1): S4-S14.
- Boutouyrie P et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002; 39: 10-15.
- Mortensen K, Baulmann J et al. Augmentation index and the evolution of aortic disease in marfan-like syndromes. Am J Hypertens 2010; 23: 716-724.
- Baulmann J et al. 10. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. J Hypertens 2008; 26: 523-528.

Med Welt 1/2013 © Schattauer 2013