

Einfach messbarer prädiktiver vaskulärer Biomarker

Bedeutung der Pulswellengeschwindigkeit als Risikofaktor

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist ein vaskulärer Biomarker, für den in umfangreichen Studien der Nachweis eines unabhängigen prädiktiven Wertes für kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtsterblichkeit erbracht wurde. Obwohl nach seinen historischen Anfängen älter als die Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci, wurde die PWV erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten wieder entdeckt. Seitdem steuert der Einsatz der PWV-Messung immer mehr in Richtung des klinischen Einsatzes in der Praxis

Die Messung der Gefäßelastizität – oder wie normalerweise als Gegenteil ausgedrückt – der arteriellen Gefäßsteifigkeit ist historisch betrachtet älter als die konventionelle Blutdruckmessung nach Riva Rocci. Bereits 1863 zeichnete der Physiologe E. J. Marey eine Pulscurve mit einem Sphygmographen auf, was jedoch unter dem Eindruck der scheinbar einfacheren Messmethode des Blutdrucks mittels Oberarmmanschette wieder verloren ging. Das konnte auch nicht durch die Beschreibung der Grundformen des arteriellen Pulses und mehrerer weiterer grundlegender Beiträge zur Pulswelle von dem Physiologen Otto Frank um 1900–1920 zurück in Richtung Pulswellenanalyse gelenkt werden. Erst deutlich später, Anfang der 1970er-Jahre, wurde die qualitative und quantitative Charakterisierung der Pulswelle wieder entdeckt und hat seitdem mehrere wichtige – wenn auch noch nicht alle – Schritte vollzogen, um in die klinische Diagnostik und Therapie in der Routine Einzug zu halten.

Physiologischer Hintergrund

Die Pulswelle wird vom Herzen mit Beginn der Systole bei Ausbreitung des Schlagvolumens aus dem linken Ventrikel als Druckwelle generiert, die sich über die Wand der Aorta in die Peripherie ausbreitet (1). Während das Blut mit einer Strömungsgeschwindigkeit um ein Meter pro Sekunde über die Dauer der Systole von ca. 200 ms nur ca. 20 cm vorangetrieben wird, «rast» die Pulswelle mit ca. 3–5 m/sec über die Aortenwand. Bei einem jungen Menschen und ohne Risikofaktorenexposition erwartet man eine elastische Aorta mit niedriger Pulswellengeschwindigkeit (PWV), während bei einem älteren Menschen und/oder bei gesteigerter Risikofaktorenlast die Aorta steifer ist. Da die Pulswelle in der Peripherie reflektiert wird, kommt die Pulswelle bei elastischer Aorta und daher langsamer Geschwindigkeit in der Diastole der Herzaktion zurück und kann damit den Perfusionsdruck der Koronararterien steigern, was günstig für die Versorgung des Myokards mit Sauerstoff ist. Bei steifer Aorta breitet sich die Pulswelle rascher aus und wird dementsprechend auch rascher reflektiert, so dass die reflektierte Druckwelle noch während der Systole zurückkommen kann, damit den zentralen Blutdruck/die kardiale Nachlast (Afterload)

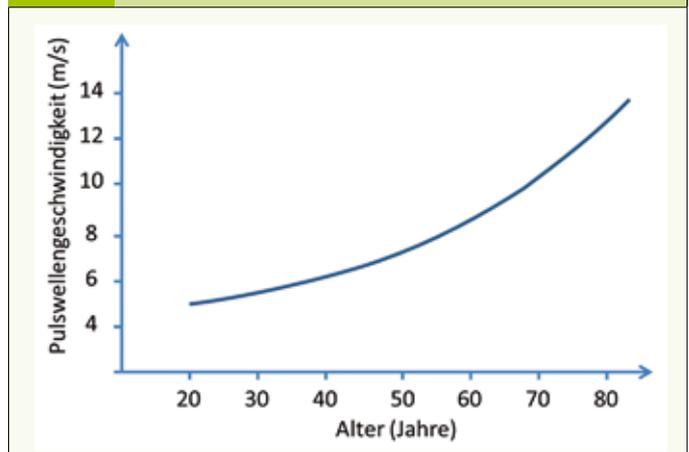


Prof. Dr. med.
Arno Schmidt-Trucksäss
Basel

steigert und konsekutiv den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht. Auf Dauer führt dieses Anpumpen des Myokards gegen einen erhöhten Druck, was sich auch bildlich als dauerndes Krafttraining darstellen lässt, zu einer linksventrikulären Hypertrophie oder zumindest zu einer Fibrosierung des Myokards mit konsekutiver Einschränkung der diastolischen Funktion. Linksventrikuläre Hypertrophie als auch diastolische Fehlfunktion gelten als anerkannte Risikofaktoren für Herzinfarkt und Schlaganfall.

Die Steifigkeit der Aortenwand bzw. der grossen Gefässe nimmt mit ansteigendem arteriellem Blutdruck als einer von zahlreichen Risikofaktoren zu. Auch hat der aktuelle Blutdruck einen Einfluss auf die zur selben Zeit gemessene PWV. Chronisch führen eine erhöhte Risikofaktorenbelastung zur Arteriosklerose, die histologisch durch vermehrte Kollageneinlagerung (Fibrosierung) und Frakturierung der Elastinlamellen sowie eine Hypertrophie der glatten Gefässwandmuskelnzellen (smooth muscle cells) gekennzeichnet ist. Zu den Risikofaktoren der Arteriosklerose zählen u.a. eine Dyslipoproteinämie, das Rauchen, eine gestörte Glukosestoffwechsellage als Beispiele für klassische Risikofaktoren, aber auch eine chronische Inflammation oder Disstress bzw. Bewegungsmangel sind

ABB. 1 Alterabhängige Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit



TAB. 1 Kriterien für die Evaluation der PWV als neuer vaskulärer Risikomarker nach Hlatky et al (7) gemäss (6)	
Kriterium	Bewertung
Unterscheidet der Biomarker zwischen Personen mit oder ohne klinisches Ereignis?	++++
Hat der Biomarker einen Vorhersagewert für die Entwicklung von zukünftigen Ereignissen in prospektiven Studien oder Fallkontrollstudien?	++++
Hat er einen zusätzlichen prädiktiven Wert über die klassischen Risikofaktoren hinaus?	++++
Ändert er die Risikoprädiktion ausreichend stark, um die empfohlene Therapie zu ändern?	+++
Verbessert die Verwendung des Biomarkers den klinischen Verlauf insbesondere dann, wenn er in randomisiert-kontrollierten Studien eingesetzt wird?	+
Verbessert die Verwendung des Biomarkers den klinischen Verlauf, um die zusätzlichen Kosten zu rechtfertigen?	-
Ist er einfach zu verwenden, um einen breiten Einsatz zu ermöglichen?	+++
Wir der Biomarker in verschiedenen Laboratorien einheitlich gemessen? Sind die Studienergebnisse direkt vergleichbar?	+++
Gibt es Referenzwerte?	Ja

Risikofaktoren, die selten erfasst werden. Man muss davon ausgehen, dass alle gemessenen und nicht gemessenen Risikofaktoren durch den arteriosklerotischen Prozess widerspiegelt werden und die PWV die Summe aller günstigen und ungünstigen Faktoren im arteriellen Gefässsystem im Sinne eines Summationsmarkers widerspiegelt. Sie ist also nicht nur eine Momentaufnahme, sondern vielmehr das Abbild der angesammelten arteriosklerotischen Last über die Zeit mit allen Faktoren die sie begünstigen bzw. ihr entgegenwirken. Zudem ist Messung der PWV im Vergleich zu Risikofaktoren wie Serumglukose oder Triglyzeride deutlich reproduzierbarer (2).

Klinische Bedeutung

Die klinische Bedeutung der PWV ergibt sich aus ihrer Beziehung zu den Risikofaktoren. Eine Bevölkerung mit höherer Risikofaktorenbelastung hat einen steileren Anstieg der PWV mit dem Alter zu verzeichnen als eine Population mit tiefem Risikoprofil (2). Dieses konnte im Vergleich einer Bevölkerungsauswahl von weissen Europäern im Vergleich zu Chinesen gezeigt werden, die bei noch traditioneller Lebensweise einen geringeren Anstieg der PWV mit dem Alter zeigten (2). Die erste klinische Studie, die den prädiktiven Wert der PWV für die Gesamtmortalität aufgezeigt hat, wurde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (end-stage renal disease) durchgeführt. Hier wiesen die Patienten mit der höchsten PWV die höchste Sterblichkeit über die Zeit auf. Später folgten zahlreiche weitere Untersuchungen, die diese Beobachtung in anderen Patientengruppen wie Hypertoniker und in der Allgemeinbevölkerung bestätigten. Nachfolgende Metaanalysen und systematische Reviews fanden einen unabhängigen prädiktiven, also Vorhersagewert, für kardio-vaskuläre Ereignisse und Tod als auch für Gesamsterblichkeit zwischen 10–15% pro 1 Meter/Sekunde Anstieg der

PWV (3). Auch hat die PWV Einzug als vaskulärer Marker eines Endorganschadens in die Leitlinien zur Risikostratifizierung bei Hypertonie gefunden (4). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass mit Hilfe der PWV bei rund 24% von Personen mit intermediärem Risiko (5–10%), eine bessere Risikoabschätzung möglich ist (5,6). Die Personen konnten anhand der PWV entweder einer höheren Risikokategorie zugeordnet werden, was die Grundlage für eine intensiviertere Therapie darstellt, oder waren aufgrund der Reklassifizierung einer niedrigeren Risikogruppe zuzuordnen, was eine eher zurückhaltende Therapieausrichtung rechtfertigen kann.

Nach einem kürzlich erschienenen Positionspapier der European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation zur Bedeutung vaskulärer Biomarker in der Primär- und Sekundärprävention wird die Messung der PWV in mehrerer Hinsicht als gut bis sehr gut bewertet (6) (Tab. 1).

Allerdings wird auch klar, dass noch ein paar offene Punkte zu klären sind. So wurde bisher keine schlüssige Studie erbracht, die in randomisiert-kontrollierten Studien gezeigt hat, dass der klinische Verlauf sich durch den Einsatz der PWV verbessert hat. Um diese Frage zu klären, wird in Frankreich derzeit eine grosse Multicenter-Studie durchgeführt, bei der anhand der PWV, die medikamentöse Therapie ausgerichtet wird. Zur Verbesserung des klinischen Verlaufs liegen noch keine Studien vor.

Messung der PWV

Die klassische Form der Messung der PWV mit Tonometer erfolgt nach der Fuss-zu-Fuss-Methode (1). Dabei wird die Distanz (Meter) zwischen dem Messpunkt an der A. carotis (korrigiert für den Abstand zum Herz) und dem Messpunkt an der A. femoralis gemessen und durch die Zeitdifferenz (Sekunden) des Beginns der Puls-welle an der A. carotis (proximaler Messpunkt) und der A. femoralis (distaler Messpunkt) geteilt, was die Geschwindigkeit der Puls-welle in m/s ergibt. Die gebräuchlichsten neueren Methoden messen die PWV kombiniert tonometrisch am proximalen Messpunkt und oszillometrisch distal oder rein oszillometrisch mit einer Oberarmmanschette (üblicherweise linker Oberarm) unter Berechnung der PWV über eine Transferfunktion. Der Goldstandard der Validierung ist der Vergleich mit der invasiven Kathetermessung (in Aorta unmittelbar nach der Aortenklappe bis zur A. femoralis), Validierungen gegen die rein tonometrische Messung (A. carotis – A. femoralis) werden ersatzweise durchgeführt, bieten aber nicht den gleichen Standard der Validierung (8).

Vorgehen in der Praxis

Derzeit ist in den Leitlinien ein Grenzwert von 10 m/s festgelegt oberhalb dessen die Werte als Endorganschaden eingestuft werden (2). Wegen des alterstypischen Verlaufs der PWV (Abb. 1) wird aber zunehmend klarer, dass es sinnvoll ist, altersspezifische Grenzwerte zu definieren. Man spricht dabei vom Gefässalter und erhofft im Vergleich mit dem kalendarischen Alter sowohl eine bessere, individualisierte Risikoeinschätzung als auch eine Sensibilisierung für präventive Massnahmen des Arterien-schutzes einschliesslich der Therapie der modifizierbaren Risikofaktoren.

Die PWV lässt sich durch verschiedene Massnahmen senken. Unter den Lebensstilmassnahmen ist besonders Bewegung mit Ausdauercharakter zu empfehlen. Bei der medikamentösen Therapie erscheint derzeit die beste Strategie zur Senkung der arteriellen Gefässsteifigkeit die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit einem

Angiotensin-konvertierenden Enzym (ACE)-Hemmer plus Kalzium-Antagonisten zu sein. Dabei wirken sich die Senkung des systolischen Blutdrucks sowie Pulsdrucks und die antiinflammatorischen bzw. anti-fibrotischen Wirkungen auf die Gefässwand über die RAS-Blockade senkend auf die PWV und gegen ein Gefässwand-Remodelling aus (9).

Prof. Dr. med. Arno Schmidt-Trucksäss, MD, MA, FESC

Direktor Departement Sport, Bewegung und Gesundheit
Universität Basel
Birsstrasse 320B, 4052 Basel
arno.schmidt-trucksass@unibas.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein vaskulärer Biomarker, der einen prädiktiven Wert unabhängig von klassischen Risikofaktoren für zukünftige kardio-vaskuläre Ereignisse und die Gesamtsterblichkeit besitzt
- ◆ ist einfach zu messen und wird zur Eingrenzung des Risikos für kardio-vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit intermediärem Risiko empfohlen
- ◆ kann durch Lebensstilmassnahmen wie Ausdaueraktivität und medikamentös günstig beeinflusst werden

Literatur:

1. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3815-23. doi: 10.1093/ndt/gfq614. PubMed PMID: 20947536.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254. PubMed PMID: 17000623.
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061. PubMed PMID: 20338492.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eh1151. PubMed PMID: 23771844.
5. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636-46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063. PubMed PMID: 24239664; PubMed Central PMCID: PMC4401072.
6. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):507-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007. PubMed PMID: 26117398.
7. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(17):2408-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278. PubMed PMID: 19364974; PubMed Central PMCID: PMC2956982.
8. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A, Baumgart D, et al. [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135 Suppl 1:S4-14. doi: 10.1055/s-0030-1249183. PubMed PMID: 20180172.
9. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis.* 2011;218(2):263-71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.039. PubMed PMID: 21621778.