

CARDIOPATH - Abschlussbericht

Assoc.Prof. Dr. Holzinger (IMI)

Dr. Wassertheurer (AIT), Dr. Zweiker, Dr. Kos, Prof. Dr. Gasser (Kardiologie)

Hypertonie und Hyperlipidämie spielen bei der Risikostratifizierung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine bedeutende Rolle, wobei aber nur 40% der koronaren Herzerkrankungen durch diese Risikofaktoren erklärt werden können. Um das tatsächliche kardiovaskuläre Risiko zu erkennen, reicht die Blutdruckmessung alleine nicht aus. Ein Schlüssel zur Diagnoseoptimierung ist die Identifikation arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäße, denn diese führen zu einer erhöhten Herzarbeit und Schädigung der Mikrostrukturen der Organe.

Mit der Manifestation eines Organschadens steigt die Wahrscheinlichkeit eines dramatischen Herz-Kreislauf-Ereignisses bereits bei einem systolischen Wert über 130 mmHg. Mit der Aufnahme in die aktuellen ESH/ESC Behandlungsrichtlinien [1] für die arterielle Hypertonie ist die Pulswellenanalyse und der zentrale Blutdruck als „neue“ Methode in die Schlagzeilen gekommen. Basierend auf den vom österreichischen Forschungszentrum AIT Austrian Institute of Technology entwickelten und validierten [2,3] Algorithmen, kann die Pulswellenanalyse jetzt bereits in Kombination mit klassischer, oszillometrischer Oberarmmanschette [4,5] (Mobil-O-Graph, IEM, Stolberg) als 24 h ABDM oder in der ärztlichen Praxis eingesetzt werden.

Heute wird in der klinischen Praxis die Variation des arteriellen Pulses (bspw. gemessen an der A. brachialis oder A. radialis) in Form des systolischen oder diastolischen Blutdrucks genutzt. Die ursprünglichste Form der Betrachtung, nämlich jener einer periodisch oszillierenden Welle, die sich mit Hilfe der Arterien vom Herzen aus in Richtung der Organe ausbreitet, wurde bereits von Otto Frank im

ausgehenden 19. Jahrhundert untersucht, aber in den letzten Jahrzehnten sowohl in Forschung als auch Praxis weitgehend ignoriert. Übrig geblieben sind also nur die Extremwerte, innerhalb jener sich die Welle bewegt! Was muss der Fachmann nun wissen, um aus der Pulswelle zusätzlichen Information herauslesen zu können?

Die Entstehung und Gestalt der Welle

Die grundlegenden Eigenschaften der Pulswellen im geschlossenen kardiovaskulären System sind analog zu akustischen Wellen: Sie besitzen eine gewisse Frequenz, gemessen in Hertz (Schwingungen pro Sekunde, z. B. Bass oder Sopran) und Amplitude (Betrag), können verzögert/verzerrt (Phasenverschiebung), reflektiert (Echo) und folglich überlagert (Rückkoppelung), verstärkt (Trichter) oder gedämpft (Drossel) sein. Die Herzrate stellt die Grundschwingung des Systems dar. Bei 60 Schlägen pro Minute entspricht dies 1 Schwingung pro Sekunde (1 Hertz), 180 Schläge pro Minute entsprechen dann 3 Hertz. Reflexionen, wie sie bei Verästelungen bzw. Kaliberänderungen des Gefäßbaums immer vorkommen und sonstige pathologische Störungen treten als Vielfache dieser Grundschwingung in einem Bereich ab 4 Hertz auf. Hämodynamisch relevant sind Wellen bis ca. 15 Hertz. Druckwellen über 3 Hertz haben jedoch den gravierenden Nachteil, dass sie kaum mehr Blut durch die Gefäße transportieren, da die Masse des Blutes für so hohe Frequenzen bereits zu träge ist. Dies bedeutet: Betrachtet man nun eine bei 60 Schlägen pro Minute aufgezeichnete Pulswelle, so findet man daher keine harmonische sinusartige Welle mit 1 Hertz vor, sondern eine Summation von vorwärts- und rückläufiger Wellen unterschiedlicher Frequenzen. Nimmt der Anteil hoher Frequenzen (>3 Hz) zu, steigt der Blutdruck ohne die Versorgung zu verbessern!

Die Form und Geschwindigkeit mit der sich die Wellen, unabhängig von ihrer Frequenz, durch die Gefäße bewegen, hängt primär von Durchmesser und Elastizität des jeweiligen Gefäßabschnitts ab und ändert sich sukzessive. Um diese Veränderungen der Pulswellengestalt formal zu quantifizieren, können sogenannte Transferfunktionen eingesetzt werden. Auch pharmakologische Eingriffe haben unterschiedliche Wirkung auf zentrale und periphere Drücke bzw. Pulsformen (Tabelle) und werden durch eine Transferfunktion wiedergespiegelt. Um nun Frequenzen in handliche Zahlen zu fassen ist deren Beschreibung durch die Parameter „Betrag“ und „Phase“ möglich. Salopp formuliert beschreibt der Betrag die Amplitude (Maximum) einer Schwingung. Die Phase beschreibt den Zeitpunkt des Auftretens dieses Maximums innerhalb der Periode. Im einfachsten aller Fälle zerlegt man nun die Pulswelle in ihre harmonischen Schwingungen, so kann die Veränderung der Wellengestalt zwischen zwei Punkten des Gefäßbaums nun auch als die Summe der Veränderungen des Betrags und Phase jeder einzelnen Wellen in Zahlen gefasst werden (siehe Abbildung 1).

Wie der periphere Blutdruck unterliegt auch der aortale Blutdruck einem zirkadianen Rhythmus, der nun auch mit klassischer Manschette (Mobil-O-Graph 24h PWA, IEM, Stolberg) gemessen werden kann. Es zeigt sich, dass sich diese deutlich voneinander unterscheiden, sowohl beim jungen gesunden Menschen, als auch im pathologischem Fall. Die Abbildungen 1-3 verdeutlichen dies exemplarisch.

Die klinische Konsequenz

Greift man nun pharmakologisch ein, so gelten unter anderem folgende grundlegenden Beziehungen: Primär auf die Vorlast ausgerichtete Wirkstoffe verändern die Form der Pulswelle kaum, da sie entweder die Fundamentalfrequenz

(< 3Hz) des Systems selbst (z. B. Beta Blocker), oder deren Amplitude (z. B. Diuretikum) ändern. Nachlast orientierte Substanzen (z. B. ACEI, ARB, CCB, NTG) greifen wiederum primär die höheren Frequenzbereiche (> 3 Hz) an und verändern die Pulswellenform teilweise dramatisch. A priori ist jedoch nicht vorherzusagen, wie stark der Effekt im Einzelfall genau sein wird und ob er peripher wie zentral gleich ausfällt (Tabelle 1).

Wirkstoff Klasse (Anzahl vgl. Studien)	Blutdruck Reduktion größer als (positiv/neutral/negativ)	aortal peripher Veränderung Verhältnisses zentralem und peripherem Pulsdruck	des zwischen
Diuretika (4)	0/2/2	Neutral/Abnahme	
Beta Blocker (6)	0/6/0	Abnahme	
ACE Hemmer (11)	8/1/2	Zunahme	
AR Blocker (4)	2/0/2	Zunahme/Neutral	
Kalzium Antagonisten (3)	2/0/1	Zunahme/Neutral	
Nitrate (3)	3/0/0	Zunahme	

Tabelle 1: Studien klassifiziert nach dem Effekt auf den zentralen und peripheren [6].
Blutdruck und der Veränderung im Verhältnis zueinander.

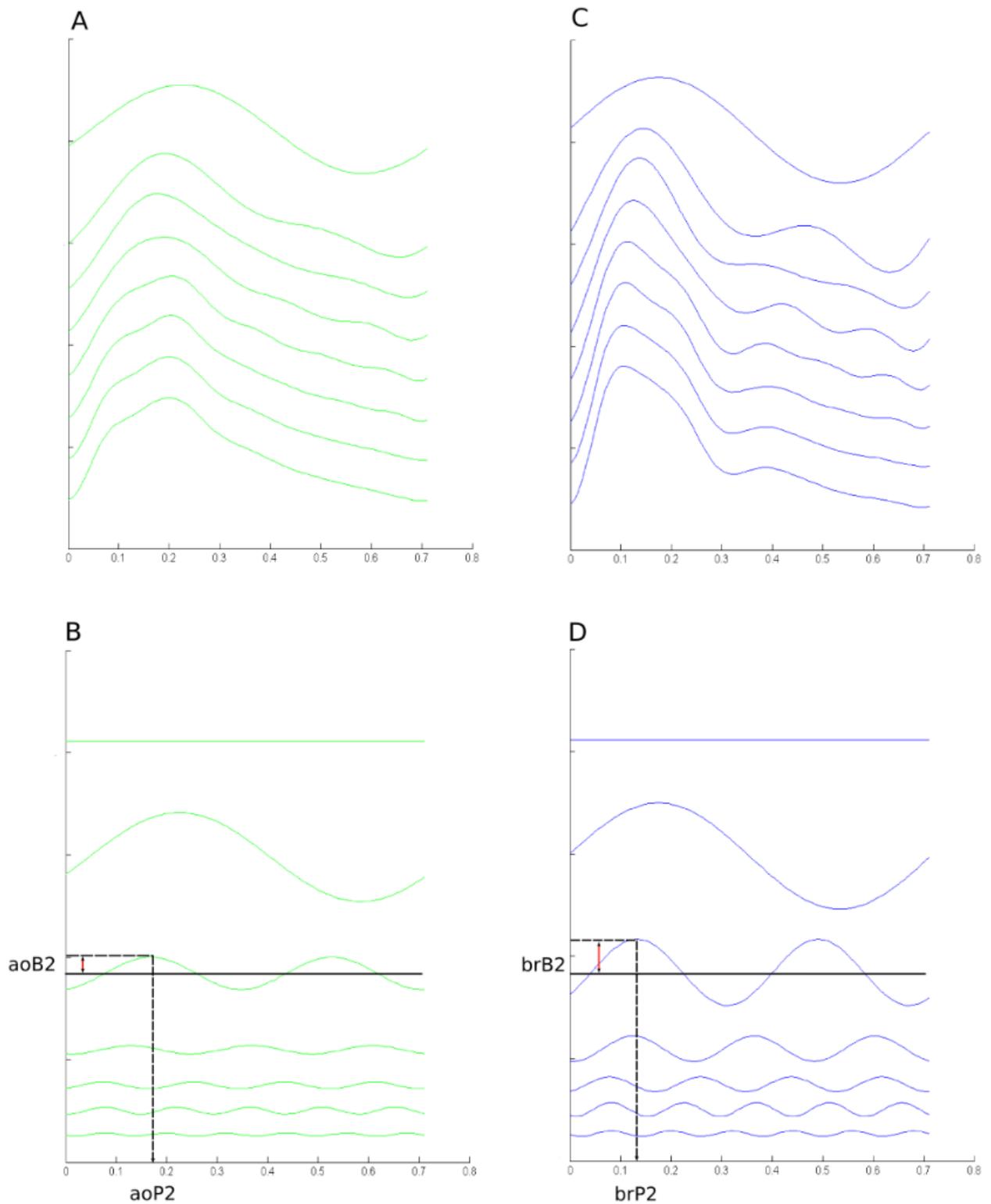
Dies hängt natürlich vom jeweiligen Herzzeitvolumen, von der Gefäßelastizität, vom Abstromwiderstand und Tagesrhythmus ab. Und genau hier kann die

Pulswellenanalyse jetzt mit einfachen, nicht invasiven Mitteln Einblick und Hilfestellung geben, um einerseits den hämodynamischen Status besser zu erfassen und andererseits möglicherweise effektiver therapieren zu können.

Referenzen

- [1] 2007 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). *J Hypertens*. 2007; 21:1011–1053.
- [2] Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer J, Hametner B, Mayer CC, Eber B, Magometschnigg D, Weber T. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010; 24:498-504.
- [3] Wilkinson IB, McEniery CN, Cockcroft JR. Central blood pressure estimation for the masses moves a step closer. *J Hum Hypertens*. 2010; 24:495-7.
- [4] Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, Kropf J, Eber B. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011 Sep 12. [Epub ahead of print].
- [5] Protogerou A, Smulyan H, Safar ME. Closer to non-invasive out of office aortic blood pressure assessment: a time to think and act. *Hypertension*. 2011; Sep 12. [Epub ahead of print].
- [6] Protogerou AD et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009, 15, 272-289.

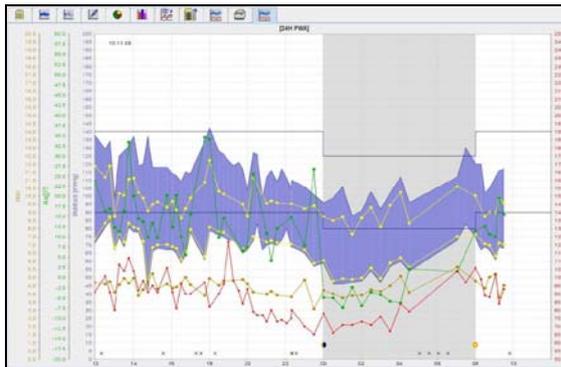
Abb. 1:



(A) aortale Druckwelle per Frequenz aufsummiert (B) zu 'A' gehörige harmonische Schwingungen (0-6 Hz). (C) analoge periphere Druckwelle per Frequenz aufsummiert. (D) zu 'C' gehörige harmonische Schwingungen. aoB2 beschreibt den

Betrag (max. Amplitude) der harmonische Schwingung bei 2 Hz in der Aorta, brB_2 beschreibt die Selbige in der Peripherie. aoP_2 und brP_2 beschreiben den Zeitpunkt des Auftretens von aoB_2 und brB_2 .

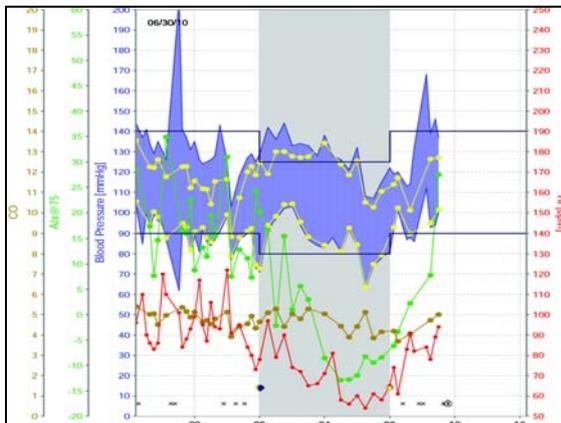
Abb. 2:



Dipper – nächtliche Blutdruckabsenkung

Beim gesunden Probanden ist der systolische aortale Blutdruck (gelb) am Tag deutlich niedriger als jener an der A. brachialis (blau). Der Anteil der Reflektionen (grün) entspricht dem Altersmittelwert. Der aortale Pulsdruck ist deutlich niedriger als jener am Oberarm. Mit Beginn der Nacht setzt die Absenkung der hemodynamischen Parameter ein. Dies ist primär auf die Lageänderung beim Schlafen und die verringerte Aktivität zurückzuführen. Dementsprechend fällt auch der Anteil der Reflektionen (grün) signifikant. Die Absenkung betrifft im Trend sowohl die aortalen Werte für Systole und Diastole (gelb) als auch die peripheren Drücke (blau). Jedoch fällt der periphere systolische Druck stärker als der aortale systolische Druck. Die so genannte aortal/brachiale Amplifikation nimmt also ab. Diese Verringerung des Abflusswiderstands hat ein Steigen des Schlagvolumens und folglich einen moderaten Anstieg des zentralen Pulsdrucks als Konsequenz. Das Herzzeitvolumen verringert sich meist moderat, da die eintretende Herzratenabsenkung den SV-Effekt überkompensiert.

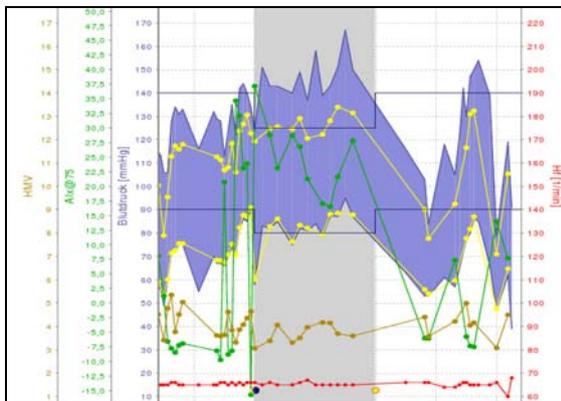
Abb 3:



Non-Dipper – verminderte oder fehlende nächtliche Blutdruckabsenkung

Das Tagesprofil entspricht jenem des „Dipper“. Die Nachtabsenkung scheint nicht voll einzusetzen. Zwar beginnt sich sowohl die Herzrate als auch der Reflektionsindex (grün) abzusinken, jedoch bleiben sowohl das aortale als auch das periphere Blutdruckbild noch auf Tagesniveau. Auffällig ist, dass sich das Herzzeitvolumen anfänglich nicht absenkt. Die Erhöhung des Schlagvolumens (und aortalen Pulsdrucks) durch die Liegeposition kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht durch die Herzratenabsenkung kompensiert werden. Gegen drei Uhr früh beginnt das arterielle System zu entspannen. Erst am Ende der Nacht ist der „Normalzustand“ erreicht. Die peripheren Drücke sind abgesenkt und haben sich den zentralen Drücken angepasst. Das HZV ist leicht abgesenkt und Reflektionen sowie Herzrate sind auf übliches Niveau eingeschwungen.

Abb 4:



Riser – nächtliche Blutdruckerhöhung

Das Tagesprofil entspricht primär jenem eines normotensiven Probanden, es fällt aber auf, dass de facto keine Herzratenvariabilität (rot) gemessen wird und die Reflektionen (grün) für ein Tagesprofil auf sehr niedrigem Niveau sind. Mit Beginn der Liegeposition steigen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck in Aorta und Brachialis und folglich auch der Mitteldruck. Das bedingt eine Erhöhung des SV bzw. HZV. Um dieser entgegenzuwirken, kann entweder die Herzrate gesenkt und/oder der periphere Widerstand erhöht werden. In diesem Fall bleibt das HZV über 24 Stunden in etwa gleich. Da bei diesem Patienten scheinbar keine autonome Herzratenabsenkung möglich ist, muss der Kreislauf peripher schließen.

Dies kompensiert zwar den Lageeffekt beim Schlagvolumen, führt jedoch zum unerwünschten Anstieg von Systole/Diastole sowie Reflektionen in der Nacht. Des Weiteren ist zu beobachten, dass die systolische Amplifikation von peripher nach zentral in diesem Falle zunimmt. Durch das Aufstehen beginnt der hydrostatische Druck sich wieder bemerkbar zu machen und der Rückfluss zum Herzen nimmt ab. Die Kraft des hydrostatischen Drucks sorgt für die entsprechende Scherung. Mit Tagesbeginn normalisiert sich daher das Bild wieder.