

Supplement Nr. 1

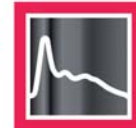
► Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse

Positionspapier zu Grundlagen,
Methodik, Beeinflussbarkeit und
Ergebnisinterpretation

Gast-Herausgeber:

Dr. Johannes Baulmann, Würzburg

DeGAG
Gesellschaft für
Arterielle Gefäßsteifigkeit
Deutschland-Österreich-Schweiz e.V.



In Kooperation mit

 Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

 SHG
SSI
SSH
 IPO
Internationale Prävention
Organisation e.V.

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



 DGA
Deutsche Gesellschaft für Angiologie
Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Pulswellenanalyse

Renaissance einer alten Methode als moderner Biomarker der Gefäßsteifigkeit

Der Münchner Physiologe Otto Frank (1865–1944) beschrieb 1905 in seinem Aufsatz „Der Puls in den Arterien“ die Pulswelle und deren Reflexion in der Aorta [1] und stellte später einen mathematischen Bezug der Pulswellengeschwindigkeit zur Gefäßsteifigkeit her [2]. Bereits 1863 konnte der französische Physiologe E.J. Marey die Pulskurve mittels eines Sphygmographen aufzeichnen und zwischen jungen und alten Gefäßen unterscheiden [3]. Da ist es eher verwunderlich, dass die Pulswellenanalyse solange in Vergessenheit geriet. Erst die Entwicklung moderner Messverfahren hat die Pulswelle wieder in unser Bewusstsein befördert. Die „Sphygmographen“ von heute heißen SphygmoCor, Arteriograph, Complior u.s.w. Die rasanten Entwicklungen der Geräteindustrie auf diesem Gebiet in den letzten Jahren zwingen uns Kliniker und Wissenschaftler dazu die verschiedenen Methoden zu evaluieren und den klinischen Nutzen zu beschreiben. Dies ist die Intention des Supplements der DeGAG und der anderer kardiovaskulär bedeutsamen Gesellschaften von Baulmann und Co-Autoren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Heute können wir bei jedem Patienten mit relativ einfach anzuwendender Methodik die Befunde der alten Physiologen nachvollziehen. Die Pulswellenanalyse erlaubt die Erfassung wichtiger funktioneller Gefäßparameter, die für die Risikostratifikation, für differentialtherapeutische Überlegungen und die individuelle Therapiesteuerung wichtige Zusatzinformationen liefern.

Seit 2007 empfiehlt die Europäische Hypertoniegesellschaft in ihren Leitlinien die Messung der „pulse wave velocity“ (PWV) als Biomarker und Endorganschaden [4]. In der Praxis sieht man den deutlichsten Effekt beim Austausch eines (konventionellen) Betablockers gegen einen Kalziumantagonisten. Hier treten die sehr unterschiedlichen vaskulären Effekte der verschiedenen Substanzen unmittelbar in Erscheinung. Die PWV hat aber nicht nur Bedeutung für Hypertoniker und die antihypertensive Behandlung. Sie korreliert sehr stark mit dem Alter, und ist somit geeignet das Alter der Gefäße und damit das biologische Alter entsprechend der These „man ist so alt wie seine Gefäße“ zu bestimmen. Die PWV steigt kontinuierlich von ca. 6 m/s bei gesunden Kindern auf > 10 m/s im höheren Alter an. Bei Patienten mit schwerer Arteriosklerose kann man bereits im jüngeren und mittleren Lebensalter Werte von > 16 m/s messen. So entwickelt sich die Pulswellenanalyse neben der Gefäßmorphologie (z.B. Intima-Media-Dicke) zu einem

wichtigen vaskulären Biomarker, der ab 10 m/s einen anerkannten manifesten Endorganschaden darstellt. Neben der PWV erlaubt die Pulswellenanalyse die Bestimmung wichtiger weiterer Parameter. Die Ableitung der sog. Augmentation, d.h. eine übersteigerte reflektierte Welle bei erhöhter Gefäßsteifigkeit lässt Rückschlüsse auf die Impedanz der zentralen Aorta zu, die pulsatile vaskuläre Nachlast und die Berechnung des zentral-aortalen Blutdrucks mittels dieser Analysen, der z.B. am Oberarm aufgezeichneten Pulswelle. Dies sind wichtige Größen, die das Ausmaß aortaler und kardialer Organschäden aufzeigen und determinieren. Der zentrale (aortale) Blutdruck kann dem konventionell in der Armarterie gemessenen Druck entsprechen, aber auch deutlich in beide Richtungen davon abweichen. Eine Therapiesteuerung nach Maßgabe des zentral-aortalen Drucks ist dem konventionellen Vorgehen wahrscheinlich überlegen. Auch dies ist ein weiterer interessanter Aspekt der Pulswellenanalyse.

Selbstverständlich können auch die vaskulären Spuren der anderen klassischen Risikofaktoren wie Rauchen, Lipid- und Glucosestoffwechselstörungen mit der Pulswellenanalyse verfolgt werden und die positiven Auswirkungen einer effektiven Therapie dokumentiert werden. Das nämlich ist die frohe Botschaft: Die Gefäßfunktion kann verbessert werden. Die Progredienz der Arteriosklerose zu stoppen bzw. sogar eine Regression herbeizuführen sind heute wichtige Therapieziele auf allen Ebenen der Prävention. Dies gilt für jeden einzelnen Patienten, dem der Therapieerfolg mittels Pulswellenanalyse aufgezeigt werden kann. Nach eigenen Erfahrungen liegt in der Verlaufskontrolle eine besondere Stärke der Methode. Die Motivation für eine konsequente dauerhafte Therapie kann so gestärkt werden.

Allerdings bleiben auch noch etliche Fragen und Wünsche offen, die methodische Probleme und ein optimiertes Design in Therapie-Studien ansprechen.

Ehre und Dank gebührt den alten Physiologen.

Literatur

- 1 Frank O. Der Puls in den Arterien. Z Biol 1905; 46: 441–453
- 2 Frank O. Die Elastizität der Blutgefäße. Z Biol 1920; 71: 255–272
- 3 Marey EJ. Physiologie Medicale du Sang. Paris: 1863
- 4 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–18



M. Middeke

Angiologie

Schlüsselwörter

- Pulswellenanalyse
- Arterielle Gefäßsteifigkeit

Keywords

- arterial stiffness
- pulse wave velocity

Institut

Hypertoniezentrum
München HZM

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0030-1249182
Dtsch Med Wochenschr 2010;
135: 3 · © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Hypertoniezentrum München
HZM
Dienerstr.12
80331 München
eMail
info@hypertoniezentrum.de
www.hypertoniezentrum.de

Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse

Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation

Arterial stiffness and pulse wave analysis:
consensus paper on basics, methods and clinical applications

Autoren

J. Baulmann¹ J. Nürnberger¹ J. Slany¹ R. Schmieder¹ A. Schmidt-Trucksäss¹ D. Baumgart¹
P. Cremerius¹ O. Hess¹ K. Mortensen¹ T. Weber

Institut

¹ Herausgegeben von der Gesellschaft für Arterielle Gefäßsteifigkeit, Deutschland-Österreich-Schweiz (DeGAG) in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), der Schweizerischen Hypertonie Gesellschaft (SHG), der International Prevention Organization (IPO), der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) und der Deutschen Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)

Angiologie

Schlüsselwörter

- ⊕ Arterielle Gefäßsteifigkeit
- ⊕ Pulswellengeschwindigkeit
- ⊕ PWV
- ⊕ Augmentation
- ⊕ Alx,
- ⊕ Zentral-aortaler Blutdruck
- ⊕ Pulsdruckamplifikation
- ⊕ Pulswellenreflexion
- ⊕ kardiovaskuläres Risiko
- ⊕ Endorganschaden
- ⊕ Messmethoden
- ⊕ klinische Anwendung

Keywords

- ⊕ arterial stiffness
- ⊕ pulse wave velocity
- ⊕ PWV
- ⊕ augmentation
- ⊕ Alx
- ⊕ central blood pressure
- ⊕ pulse pressure amplification
- ⊕ pulse wave reflection
- ⊕ cardiovascular risk
- ⊕ target organ damage
- ⊕ methods
- ⊕ clinical application

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0030-1249183
Dtsch Med Wochenschr 2010;
135: 4–14 · © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Dr. Johannes Baulmann
Medizinische Klinik I
Kardiologie und Angiologie
Universität Würzburg
Klinikstraße 6–8
97070 Würzburg
eMail baulmann_j@klinik.uni-
wuerzburg.de

Nomenklatur



Arterielle Gefäßsteifigkeit (engl. „arterial stiffness“) ist ein Oberbegriff für strukturelle und funktionelle Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems. Andere Begriffe wurden von „Arterieller Gefäßsteifigkeit“ abgelöst, welche letztendlich synonym gebraucht werden: Arteriosklerose (als Mediaerkrankung), Gefäßrigidität bzw. deren Gegenteil, die Gefäßcompliance oder Gefäßelastizität. Weitere, dem Patienten nähere Begriffe sind die Gefäßverkalkung oder bei Zuordnung zu Normwerten das biologische Gefäßalter.

Grundlagen



Die großen Arterien werden häufig als simple Transportsysteme für Blut angesehen. Die Beeinträchtigung dieser Transportfunktion durch die Atherosklerose (einer Erkrankung vornehmlich der Intima) in der koronaren, zerebralen und peripheren Strombahn stellt die häufigste Todesursache in westlichen Industrienationen dar, und ihrer Behandlung wird daher zu Recht große Aufmerksamkeit zuteil. Die großen Arterien weisen aber darüber hinaus eine weitere wichtige physiologische Funktion auf, nämlich die Dämpfung (Pufferung) der durch die pulsatile Herzfunktion erzeugten Druckschwankungen, die einen Übergang in den nahezu gleichmäßigen Blutfluss in der Mikrozirkulation ermöglichen (Windkesselfunktion) [1]. Eine Beeinträchtigung dieser Dämpfungsfunktion durch eine Erhöhung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit führt letztlich zu erhöhter Nachlast des Herzens mit den Konsequenzen Linksherzhypertrophie und Herzinsuffizienz, beeinträchtigter myokardialer Durchblutung, sowie zu verstärkten Pulsationen in der Mikrozirkulation besonders von Gehirn und Niere mit erhöhtem Risiko für Schlaganfall, Demenz und Niereninsuffizienz [2]. Epidemiologisch nehmen die genannten Erkrankungen zu, wor-

aus die Notwendigkeit resultiert, den zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozess und seine Folgen (erhöhte Arterielle Gefäßsteifigkeit) auch im klinischen Alltag beurteilen zu können.

kurzgefasst

Die großen Arterien leiten nicht nur das Blut zu den Organen, sie dämpfen auch die durch die kardialen Kontraktionen entstandenen Druckschwankungen (Windkesselfunktion).

Die hämodynamischen Vorgänge im arteriellen Gefäßsystem sind ausgesprochen komplex und in verschiedenen Gefäßsegmenten unterschiedlich. Zur Untersuchung und Beschreibung der elastischen Eigenschaften der großen Gefäße wurden daher stark vereinfachte Modelle entwickelt, die dennoch Einblicke in Physiologie und Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen und Behandlungen sowie prognostische Aussagen ermöglichen. Am einfachsten ist das **Windkessel-Modell**: Ein invertiertes luftgefülltes Reservoir dämpft die Fluss-Pulsationen, die durch eine intermittierend arbeitende Pumpe erzeugt werden (Dämpfungsfunktion der großen Arterien). Daran angeschlossen ist ein großkalibriger Schlauch, der die Leitung darstellt (Leitungsfunktion der großen Arterien). Das schmale Schlauchende stellt den peripheren Widerstand dar. Während mit diesem Modell die unterschiedlichen Auswirkungen einer Zunahme des peripheren Widerstandes oder der Gefäßsteifigkeit auf systolischen und diastolischen Blutdruck erklärt werden können, weist es doch wesentliche Limitationen auf: In der Realität sind die Dämpfungs- und Leitungsfunktion nicht getrennt, sondern beide in demselben Gefäßsegment vorhanden. Die Dämpfungsfunktion nimmt allerdings von der ascendierenden Aorta, die den Gefäßabschnitt mit der höchsten Elastizität darstellt, in die Peripherie hin ab. Daneben weist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der durch den kardialen Auswurf generierten Pulswelle (**Pulswellengeschwindigkeit**)

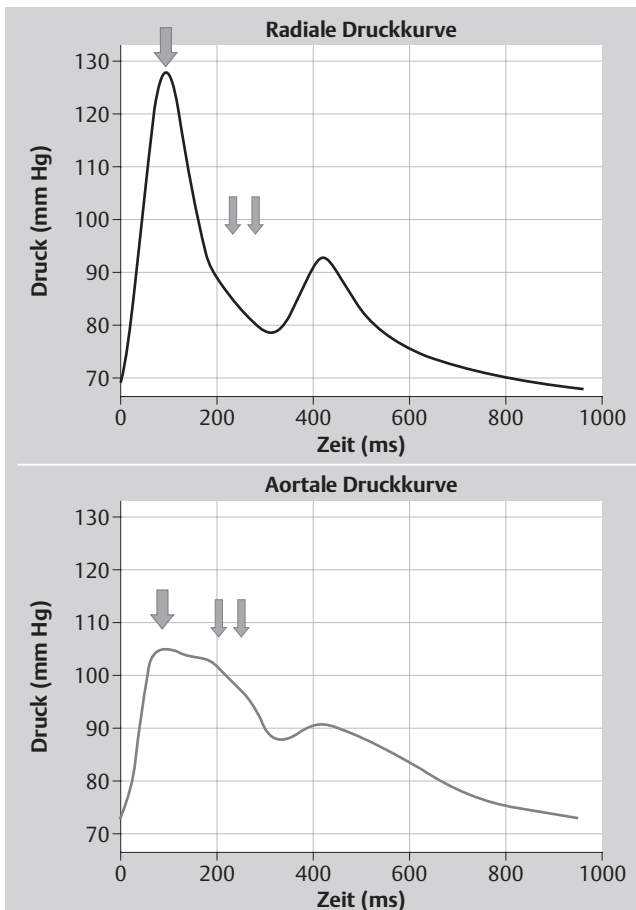


Abb. 1a Radialis- und berechnete Aortendruckkurve bei einem 19-jährigen Probanden: Die v. a. in der späten Systole wirksamen, schwach ausgeprägten Pulswellenreflexionen (dünne Pfeile) haben keine Auswirkung auf den aortalen systolischen Blutdruck (dicker Pfeil).

keit; „pulse wave velocity“ – PWV) keine unendliche, sondern eine definierte Geschwindigkeit auf, die noch dazu in den einzelnen Gefäßabschnitten unterschiedlich groß ist. Der Grund dafür liegt in der von zentral nach peripher zunehmenden Steifigkeit der Arterien sowie dem abnehmenden Gefäßradius, wodurch auch die Zunahme der Amplitude der Druckwelle – „Pulsdruckamplifikation“ erklärt werden kann. Zusätzlich kann die Elastizität der muskulären, weniger auch der elastischen Arterien, durch den Vasomotorentonus (Endothelfunktion, Sympathikotonus, Renin-Angiotensin-System) moduliert werden.

Aus den genannten Gründen sind **propagative (fortleitende) Modelle** des Gefäßsystems besser geeignet. Diese beruhen auf der fundamentalen inversen Beziehung zwischen PWV und Dehnbarkeit der Arterie (erstmalig von Bramwell und Hill 1922 beschrieben) sowie der unterschiedlichen Verteilung dieser elastischen Eigenschaften. Als weiteres Kernelement kommen noch die **Pulswellenreflexionen** ins Spiel: An Stellen mit Impedanzänderung (Bifurkationen, insbesondere am Übergang der kleinen Arterien in die Arteriolen) wird die initiale Druckwelle reflektiert.

Das Ausmaß dieser Pulswellenreflexionen hängt zu einem großen Teil von der Geometrie und Anzahl, aber auch vom Tonus der Arteriolen ab. Die reflektierte Welle wird nun wieder mit der PWV nach zentral propagiert und addiert sich an jedem Punkt mit der initialen Welle. Bei jungen gesunden Personen erreicht die reflektierte Welle die ascendierende Aorta in der späten Systole und in

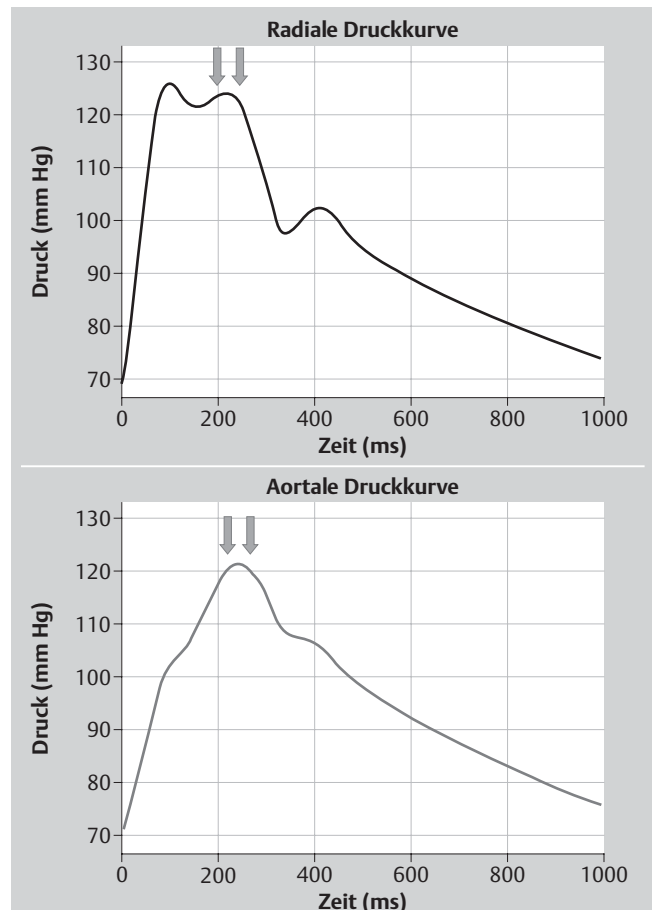


Abb. 1b 46-jähriger Patient: Die bei Bradykardie schon in der mittleren Systole wirksamen Pulswellenreflexionen (dünne Pfeile) erhöhen den aortalen systolischen Blutdruck.

der frühen Diastole desselben Herzzyklus, in dem die antegrade Welle generiert wurde. Dadurch wird u. a. der diastolische Blutdruck erhöht und fördert die in der Diastole stattfindende Perfusion des linken Ventrikels. Bei älteren Personen erreicht die stärker ausgeprägte reflektierte Welle durch die höhere PWV die ascendierende Aorta früher in der Systole, erhöht somit den systolischen Blutdruck und konsekutiv die kardiale Nachlast und beeinträchtigt potentiell die Koronarperfusion. Neben dem verfrühten Eintreffen der reflektierten Pulsquelle wirkt sich auch ihre Verstärkung je nach Zustand der Mikrozirkulation zusätzlich negativ auf die kardiale Nachlast aus (► **Abb. 1a-c**).

kurzgefasst

Die primär durch die kardiale Kontraktion entstehende Druckwelle läuft entlang der Arterien in die Peripherie und wird an Orten mit Impedanzänderung reflektiert – das Resultat sind messbare Pulswellenreflexionen.

Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“, PWV)
Die PWV gibt die Geschwindigkeit wieder, mit der sich die Druckwelle, die durch die systolische Kontraktion des linken Ventrikels erzeugt wird, entlang des arteriellen Gefäßbaumes ausbreitet. Diese Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulsquelle (PWV) steht in inverser Beziehung zur Dehnbarkeit der Arterie, beschrieben durch die Bramwell Hill Gleichung: $PWV = \sqrt{1/D\rho}$, wobei D die Dehnbarkeit [$D = (\Delta V/V)/\Delta P$], V das Volumen, P den Druck und ρ die Dichte des

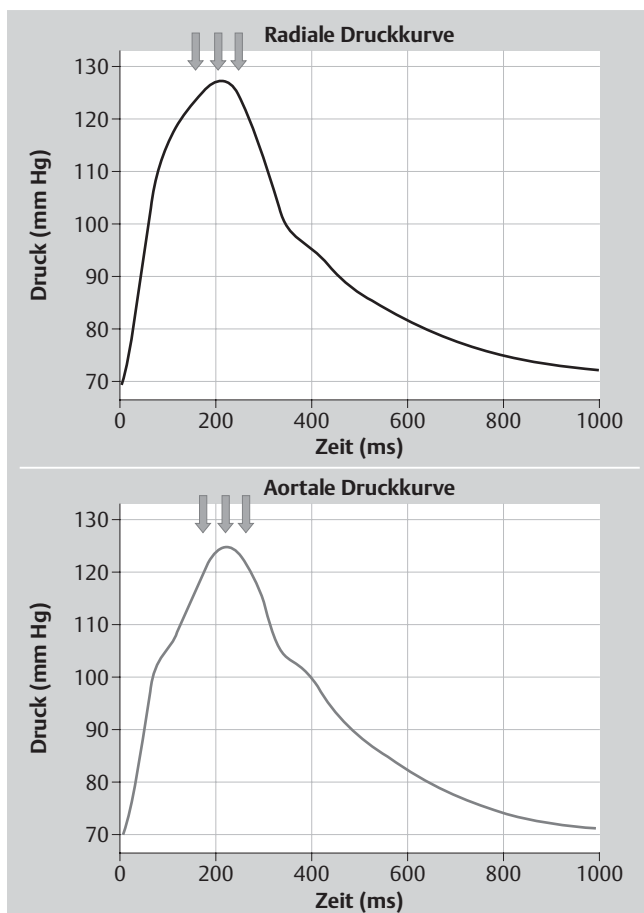


Abb. 1c Älterer Patient: Massive Erhöhung des zentralen systolischen Blutdrucks durch früh eintreffende, verstärkte Pulswellenreflexionen (dünne Pfeile).

Blutes darstellen. Praktisch bedeutet dies, dass die PWV in steiferen Gefäßen höher ist. Da die Gefäßsteifigkeit prinzipiell von proximal nach distal hin zunimmt, ist die PWV in der ascendierenden Aorta am niedrigsten und steigt in der Peripherie an: Bei jungen Personen beträgt sie in der ascendierenden Aorta ca. 4–5 m/s, in der abdominalen Aorta ca. 5–6 m/s, und in der A.iliaca und A.femoralis ca. 8–9 m/s. Bei 80-jährigen Personen kann die aortale PWV auf mehr als 12 m/s ansteigen. Die Messung der PWV ist somit ein Maß für die regionale Arterielle Gefäßsteifigkeit („arterial stiffness“) [3]. Pathophysiologisch bedeutend ist die aortale PWV, denn diese verändert sich entscheidend mit dem Alterungsprozess, aber auch durch andere „Verkalkungsprozesse“, wie arterielle Hypertonie und eine Reihe anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (s.u.). Eine weitere Erklärung für die hohe klinische Bedeutung der aortalen PWV ist, dass die Aorta den größten Anteil an der Dämpfungsfunktion der Arterien hat und das Herz unmittelbar mit den Auswirkungen einer erhöhten Steifigkeit der Aorta (nicht aber z.B. der A.radialis) konfrontiert ist. Wenn nicht anders angegeben, ist daher im Folgenden immer die aortale PWV gemeint, wenn der Begriff PWV nicht weiter differenziert wurde.

kurzgefasst

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit ist ein direktes Maß für die Arterielle Gefäßsteifigkeit und spiegelt klinisch bedeutsame pathophysiologische Veränderungen wider. Bei steiferen Gefäßen ist die Pulswellengeschwindigkeit höher.

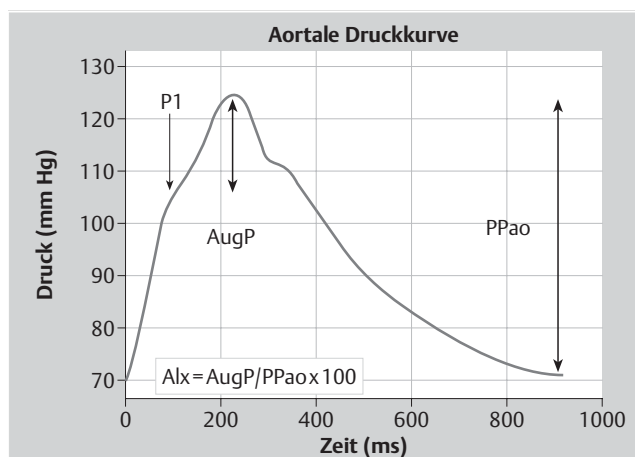


Abb. 2 Pulswellencharakteristika der aortalen Druckkurve. P1 = Druckmaximum der initialen Druckwelle, AugP = Augmentationsdruck (P = Pressure), PPao = Aortaler Pulsdruck (PP = Pulse Pressure), Alx = Augmentationsindex.

Zentraler Blutdruck und Augmentationsindex

Wie oben ausgeführt, ergibt sich die Druckkurve an jeder Stelle des arteriellen Systems aus der Summe von antegrader und reflektierter Welle. Während der arterielle Mitteldruck und der diastolische Blutdruck (DBP) in zentralen und peripheren Arterien bemerkenswert konstant sind, führen physiologisch (1) die Zunahme der Steifigkeit von zentral nach peripher, (2) die Abnahme des Gefäßradius und (3) die Überlagerung mit den Pulswellenreflexionen zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks (SBP) und des Pulsdrucks (Pulse Pressure = PP) von der Aorta bis zur A.brachialis (A.femoralis).

Dieses Phänomen wird **Pulsdruckamplifikation** genannt. SBP und PP unterscheiden sich somit deutlich zwischen Aorta und der Peripherie, wobei der **zentral-aortale Blutdruck**, und nicht der am Oberarm gemessene, derjenige ist, der an Herz und ZNS wirksam ist: Der SBP in der Aorta determiniert die kardiale Nachlast, der DBP in der Aorta ist für die koronare Perfusion relevant. Der PP in der Aorta ist ein Schlüsselparameter für die physiologischen (Alter) und pathologisch-akzelerierten (Hypertonie, Diabetes, **Arteriosklerose**) degenerativen Veränderungen der großen Arterien. Die muskulären Arterien (A.brachialis, A.radialis) sind davon viel weniger betroffen. So konnte gezeigt werden, dass Endorganschäden (Linksherzhypertrophie) und kardiovaskuläre Ereignisse besser mit dem zentralen Blutdruck als mit dem Brachialisblutdruck assoziiert sind [4]. Mit zunehmendem Alter erreicht die reflektierte Pulswelle durch Zunahme der PWV die ascendierende Aorta früher in der Systole und erhöht hier den SBP und den PP, während der DBP abnimmt. Dieses Phänomen ist nun häufig schon optisch an der Druckkurve erkennbar: Der sog. Inflektionspunkt markiert den Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Druckwelle in der ascendierenden Aorta (und interessanterweise auch den Zeitpunkt des maximalen Blutflusses in der Aorta). Die Drucksteigerung in der Aorta nach dem Inflektionspunkt bis zum maximalen Druck (SBP) ist also durch die reflektierte Druckwelle bedingt. Diesen durch die reflektierte Welle verursachten Druckanstieg nennt man **Augmentationsdruck (AugP)**, und den Anteil dieses AugP am Pulsdruck nennt man **Augmentationsindex (Alx)** (► Abb. 2).

Physiologisch betrachtet sind neben dem Zeitpunkt der Pulswellenreflexionen auch ihr Ausmaß für den Einfluss auf die zentrale Hä-

modynamik (zentraler SBP und PP, Alx) relevant: Während der **Zeitpunkt** der Pulswellenreflexionen von Körpergröße, Herzfrequenz und PWV abhängt, resultiert deren **Ausmaß** vom funktionellen (Vasokonstriktion vs. -dilatation, Endothelfunktion, Sympathikotonus) und anatomischen (z.B. Rarefizierung der Mikrozirkulation bei langjähriger Hypertonie) Zustand der peripheren Zirkulation.

Während der Alx also ein kombiniertes Maß des Einflusses der Pulswellenreflexionen auf den zentralen Blutdruck darstellt und neben der Gefäßsteifigkeit der großen Arterien auch vom Zustand der Mikrozirkulation (peripherer Widerstand) sowie von der Systolendauer (Herzfrequenz), der Körpergröße und dem Geschlecht (Frauen weisen in jedem Alter höhere Werte für den Alx auf) [5] abhängt, sei der Vollständigkeit halber erwähnt, dass das Ausmaß der Pulswellenreflexionen auch direkt analysiert werden kann („wave separation analysis“) [6].

kurzgefasst

Das Ausmaß der Erhöhung des systolischen Blutdrucks in der Aorta durch verfrühte und vermehrte Pulswellenreflexionen wird als Augmentationsindex oder Augmentationsdruck quantifiziert. Beide Maßzahlen hängen neben der Gefäßsteifigkeit auch von Herzfrequenz, linksventrikulärer Funktion, Geschlecht, Körpergröße, endothelialer Dysfunktion und peripherem Widerstand ab.

Alter und Arterielle Gefäßsteifigkeit

Mit zunehmendem Alter versteifen die großen Arterien, vorrangig die Aorta. Die Ursache liegt zu einem guten Teil schlicht in „Materialermüdung“ des Elastins, einer ausgesprochen inerten Substanz mit jahrzehntelanger Halbwertszeit. Das Elastin wird brüchig, frakturiert, und durch das kaum elastische Kollagen ersetzt. Die Aorta dilatiert in der Jugend mit jedem Herzschlag um ca. 10%, während diese pulsatile Erweiterung in den muskulären Arterien nur etwa 2–3% beträgt. Daher sind die altersabhängigen degenerativen Veränderungen auch in der Aorta am meisten ausgeprägt. Man hat errechnet, dass Naturgummi bei einer Dehnung um 10% nach 8×10^8 Zyklen brüchig wird, wobei dies 30 Jahren mit einer Herzfrequenz von 70/Minute entspricht. Bei Dehnung um 3% betrüge die korrespondierende Lebensperiode mehr als 100 Jahre [6]. Messbar ist eine nicht-lineare Zunahme der PWV auf mehr als das Doppelte im Alter. In Querschnittsstudien hat man einen Anstieg der aortalen PWV von 0,4 m/s zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr nachgewiesen, aber einen Anstieg um 1,8 m/s zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr, während die periphere PWV nur gering ansteigt (geringere mechanische Belastung – s.o.) [6]. Dies spiegelt den Anstieg des Pulsdrucks und die hohe Prävalenz der isolierten systolischen Hypertonie ab dem 50. Lebensjahr wider, deren Pathophysiologie entscheidend durch die erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit determiniert wird. Wie zuvor beschrieben, kommt es mit zunehmendem Alter zu einem Anstieg des Alx, der ja die verfrühten und verstärkten Pulswellenreflexionen anzeigt. Dieser Anstieg ist in jungem und mittlerem Alter am stärksten ausgeprägt und flacht ab dem 60. Lebensjahr deutlich ab [6].

Alterseffekte auf das Herz

Die vermehrten und verfrüht in der aufsteigenden Aorta einwirkenden Pulswellenreflexionen erhöhen den aortalen SBP, somit die Nachlast und besonders nach konsekutiver Ausbildung

kurzgefasst

Mit zunehmendem Alter steigen Augmentationsindex und Pulswellengeschwindigkeit auf unterschiedliche Weise an: der Augmentationsindex besonders zwischen der 2. und 5. Lebensdekade, die Pulswellengeschwindigkeit vor allem ab dem 5. Lebensjahrzehnt.

einer Linksherzhypertrophie den myokardialen Sauerstoffbedarf. Das hypertrophierte Herz kontrahiert und relaxiert langsamer, die Systolendauer ist länger, wodurch die systolische Blutdruckaugmentation durch die reflektierte Welle noch größer wird (Circulus vitiosus). Auf der anderen Seite ist die myokardiale Durchblutung durch den verminderten DBP und die relativ verkürzte Diastolendauer limitiert, und zwar primär unabhängig von koronaren Stenosen. Eine zusätzlich auftretende koronare Herzerkrankung verschlimmert die Situation aber beträchtlich. Alle diese Effekte zusammen spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz [7].

Alterseffekte auf die Mikrozirkulation

Die verringerte Dämpfungsfunktion der elastischen Arterien bei erhöhter Gefäßsteifigkeit im Alter führt zu stärkeren Pulsationen (erhöhter Pulsdruck), die sich bis in die Mikrozirkulation fortsetzen. Besonders gefährdet sind Organe mit hohem Ruhefluss (und dadurch geringem Widerstand), nämlich die Nieren und das Gehirn. In der Tat ist die Mikrozirkulation in diesen Regionen im Alter am meisten geschädigt, und es konnten Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit (PWV) und der subcorticalen Enzephalopathie [8], dem Schlaganfallrisiko [9] sowie dem Demenzrisiko [10] nachgewiesen werden. Ebenso bestehen Assoziationen zwischen einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit und einer vermehrten Albuminausscheidung sowie einer verminderten Kreatininclearance [11].

kurzgefasst

Erhöhte Gefäßsteifigkeit und verfrühte/vermehrte Pulswellenreflexionen führen zu pathologischen Veränderungen am Herz (vermehrte Nachlast, Linksherzhypertrophie, Ischämie, Herzinsuffizienz) und in der Mikrozirkulation von Gehirn (subkortikale Enzephalopathie, Demenz, Insult) und Niere (Albuminurie, Niereninsuffizienz).

Klinische Bedeutung und pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Arterieller Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulärer Mortalität

Eine große Zahl von Publikationen [1,2] und Reviews [12,13,14,15] zeigen die Assoziationen verschiedener pathophysiologischer Entitäten zu pathologisch veränderter arterieller Gefäßsteifigkeit auf. Neben dem dominanten Effekt des Alterns (I) sind weitere sechs wesentliche Einflussgrößen auf die arterielle Gefäßsteifigkeit zu nennen: (II) physiologische Veränderungen wie geringes Geburtsgewicht [16] oder geringe körperliche Aktivität [17], (III) der genetische Hintergrund mit z.B. familiärer Disposition für Hypertonus, Diabetes oder Herzinfarkt [18,19] oder genetische Polymorphismen [20], (IV) „klassische“ kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas/metabolisches Syndrom, Rauchen, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes und hoher Homocysteinspiegel [21,22,23,24], (V) kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzerkrankung, Schlaganfall

oder Herzinsuffizienz [9, 25, 26, 27] und (VI) primär nicht kardiovaskuläre Erkrankungen, z.B. terminale Niereninsuffizienz, systemischer Lupus erythematodes, systemische Vaskulitis oder rheumatoide Arthritis [28, 29].

kurzgefasst

Arterielle Gefäßsteifigkeit ist assoziiert mit angeborenen physiologischen Veränderungen, genetischer Disposition, einer Reihe von klassischen Risikofaktoren, kardiovaskulären Erkrankungen und anderen primär nicht kardiovaskulären Erkrankungen.

Die prädiktive Wertigkeit der PWV bzw. Augmentation und Augmentationsindex (Alx) ist sehr hoch und nachfolgend detaillierter erläutert:

- a. Korrelationen der PWV bestehen zu verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. Alter, systolischen Blutdruck, Pulsdruck, linksventrikulärer Hypertrophie und koronarer Herzerkrankung [30]. Die PWV ist ein starker unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei Älteren, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus sowie bei Hypertonikern [3, 12, 13, 14, 15, 31] und besitzt nicht zuletzt sogar Gültigkeit in der Allgemeinbevölkerung [32] (**Tab. 1**)!
- b. Eine erhöhte Augmentation bedeutet einen höheren aortalen Blutdruck. Deshalb ist es pathophysiologisch nachvollziehbar, dass eine höhere Augmentation mit höherer linksventrikulärer Masse einhergeht, so auch schon bei normotonen jungen Männern bevor peripher erhöhte Blutdruckwerte gemessen werden können [33]. Der Alx korreliert zu mehreren Risikoscores [34] sowie zum koronaren Plaqueload bei unter 60-jährigen [26]. Nach aktuellem Kenntnisstand liegt die klinische Stärke des Alx vor allem in der frühen Erfassung von Gefäßveränderungen. Beispielweise stellt sich bei Rauchern zunächst eine Erhöhung der Augmentation ein, die erst Jahre später gefolgt von einer Erhöhung der PWV ist [35]. Die Alx-Änderung tritt hierbei schon akut während des Rauchens ein und kann sogar bei Nichtraucher bereits nach 15 Minuten des Passivrauchens nachgewiesen werden [36]. Ähnliche Ergebnisse liegen für die Adipositas vor. Ab einem Alter von ca. 60 Jahren scheint ein Maximum des Alx erreicht zu sein [6], letztlich auch weil die reflektierte Druckwelle nicht größer als die primär generierte werden kann. Eine günstige Beeinflussbarkeit des Alx bleibt aber möglich. Abhängig von Art der Therapie (ACE-Hemmer und Ca-Antagonisten senken beispielsweise den Alx, Betablocker in der Regel nicht) und dem Grad der endothelialen Dysfunktion ist das Ausmaß der Alx-Senkung bei individuellen Patienten unterschiedlich ausgeprägt.

Hinsichtlich der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Mortalität ist die Studienlage für die PWV schon jetzt hervorragend. Für den Alx ist die prognostische Bedeutung derzeit nur für Risikopopulationen (Dialysepatienten, Marfan-Syndrom, KHK) etabliert (**Tab. 1**).

Arterielle Hypertonie und Arterielle Gefäßsteifigkeit

Die Studienlage ist erdrückend, was die schlechte Prognose für denjenigen anbelangt, der neben der Hypertonie eine fortgeschrittene Arterielle Gefäßsteifigkeit aufweist. Bereits 2001 wurde der Nachweis veröffentlicht, dass die Pulswellenge-

kurzgefasst

Die Bestimmung von beidem, Pulswellengeschwindigkeit und Augmentation, gibt eine breite Information über das arterielle Gefäßsystem. Die Bestimmung von PWV und Alx kann Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stratifizieren, die von einer aggressiveren kardiovaskulären Therapie profitieren könnten.

schwindigkeit ein starker unabhängiger Prädiktor der Mortalität ist [31]. Bei dieser Untersuchung an 1980 Hypertonikern war nach einer Nachbeobachtungszeit von 9,3 Jahren eine Erhöhung der PWV um 5 m/s mit einer 2,3-fach höheren Mortalität verbunden, wohingegen ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg nur ein Quotenverhältnis von 1,26 aufwies [31]. Ein ähnlich hoher prädiktiver Wert gilt für die PWV bezüglich tödlicher Schlaganfälle von Hypertonikern [9]. 2002 wurde eine longitudinale Untersuchung publiziert, die 1084 Hypertoniker über 5,7 Jahre nachverfolgte [25]. Dabei wurde die kardiovaskuläre Risikoabschätzung anhand bekannter Risikofaktoren (Framingham-Risk-Score: Geschlecht, Alter, Blutdruck, Cholesterin, Diabetes und Raucherstatus) und der PWV mit dem Auftreten tatsächlicher kardiovaskulärer Ereignisse abgeglichen. Interessanterweise war die Vorhersagekraft der PWV bezüglich koronarer und kardiovaskulärer Ereignisse einer Risikoabschätzung anhand bekannter Risikofaktoren überlegen. Die Kombination von beidem jedoch, Gefäßalter und herkömmlicher Risikofaktoren, erbrachte eine sehr realitätsnahe Vorhersage des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse.

kurzgefasst

Bei Patienten mit Bluthochdruck ist die Pulswellengeschwindigkeit ein starker unabhängiger Prädiktor der Mortalität und klassischen Risikofaktoren überlegen.

Eine besondere Stellung nimmt die Arterielle Gefäßsteifigkeit bei der **isolierten systolischen Hypertonie** ein. Die isolierte systolische Hypertonie ist die **vorherrschende** Hypertonieform des Alters (> 90%) und eine direkte Folge einer erhöhten Arteriellen Gefäßsteifigkeit. Trifft bei hoher PWV und starker Reflexion die Pulswelle früh in der Systole ein, dann kann die reflektierte Welle bis zu 50% des Pulsdrucks ausmachen und entsprechend stark den aortalen systolischen Druck erhöhen. Diese starke Pulsdruckerhöhung ist dann als isolierte systolische Hypertonie am Oberarm messbar.

Eine Pulsdruckerhöhung beginnt zunächst aortal und zeigt sich erst Jahre bis Jahrzehnte später mit einem auch brachial messbar erhöhten Pulsdruck. Ein hoher Pulsdruck ist ein anerkannter eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor und stellt eine lediglich indirekte Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit dar. Durch eine feinere Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter kann pathophysiologisch sehr früh eine Erhöhung des zentral-aortalen Drucks detektiert werden, noch lange bevor es zu einer manifesten Erhöhung des brachialen Pulsdrucks kommt. Erst die Bestimmung der verschiedenen Gefäßsteifigkeitsparameter ermöglicht die frühe Diagnose. Die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit stellt somit ein unabdingbares Diagnostikum der Primärprävention dar. Aber auch später, wenn die isolierte systolische Hypertonie schon fortgeschritten ist, kann eine effizientere Risikostratifizierung anhand der Arteriellen Gefäßsteifigkeit erfolgen. So war bei 74 Hypertonikern abhängig vom Vorlie-

Tab. 1 Longitudinale Studien, die einen unabhängigen prädiktiven Wert der Pulswellengeschwindigkeit, des Augmentationsindex und des zentral-aortalen Pulsdrucks nachgewiesen haben.

Methode	1. Autor (Jahr, Land)	Ereignisse/ Progression: Kardiovaskuläre Mortalität (CVM)/Gesamt mortalität (GM)/ Koronare Ereignisse (KHK)/ Andere (A)	Follow up (Jahre)	Art der Patienten/Anzahl	Eingangsalter (Jahre)	Referenz
Aortale PWV	Blacher (1999, F)	CVM	6,0	Terminale Niereninsuffizienz/241	51	55
	Laurent (2001, F)	CVM	9,3	Hypertonus/1980	50	31
	Meaume (2001, F)	CVM	2,5	Ältere (> 70)/141	87	56
	Shoji (2001, J)	CVM, GM	5,2	Terminale Niereninsuffizienz/265	55,4	57
	Cruickshank (2002, GB)	GM	10,7	Diabetes/571	51	58
	Boutouyrie (2002, F)	KHK	5,7	Hypertonus/1045	51	25
	Laurent (2003, F)	Tödlicher Schlaganfall	7,9	Hypertonus/1715	51	9
	Sutton-Tyrrell (2005, USA)	CVM	4,6	Ältere/2488	74	59
	Shokawa (2005, J)	CVM	10	Allgemeine Bevölkerung/492	64	60
	Willum-Hansen (2006, DK)	CVM	9,4	Allgemeine Bevölkerung/1678	55	32
	Mattace-Raso (2006, NL)	CVM	4,1	Ältere/2835	72	61
	London (F, 2001)	CVM, GM	4,3	Terminale Niereninsuffizienz/180	52	28
	Augmentations-index	Ueda (J, 2004)	A (Restenose nach koronarer Stentimplantation)	6 Mon	Konsekutive Patienten nach Koronarstent /103	~ 63
Chirinos (USA, 2005)		KHK, GM	3,2	KHK/297	63,8	63
Weber (A, 2005)		KHK, GM	2	Patienten nach Koronarinterventionen/262	~ 65	64
Mortensen (D, 2009)		A (Aortale Progression)	1,8	Marfan-Syndrom/50	32	65
Zentraler Pulsdruck	Nakayama (J, 2000)	A (Restenose nach koronarer Ballonangioplastie)	3 Mon	Konsekutive Patienten nach PTCA/53	~ 60	66
	Safar (F, 2002)	GM	4,3	Terminale Niereninsuffizienz/180	51,5	67
	Roman (USA, 2007)	A (kardiovaskuläre Ereignisse)	4,8	US Indianer ohne kardiovaskuläre Erkrankung/2403	58	04
	Jankowski (P, 2008)	A (kardiovaskuläre Ereignisse)	4,5	Patienten nach Koronarangiographie/1109	~ 58	68
	Pini (I, 2008)	CVM	8	Normotensive und unbehandelt hypertensive Personen \geq 65 Jahre/398	73	69

gen einer erhöhten PWV eine stumme Myokardischämie nachweisbar [37]. Einerseits ist eine erhöhte Arterielle Gefäßsteifigkeit Ursache der isolierten Erhöhung des systolischen Blutdrucks, andererseits zeigt die erhöhte PWV ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko an. Für alle verschiedenen Hypertonieformen gemeinsam gilt, dass eine erhöhte PWV (> 10 m/s – s.u.) ein manifester Endorganschaden ist und entsprechend optimierte Therapieziele erfordert.

kurzgefasst

Die isolierte systolische Hypertonie ist die häufigste Hypertonie des Alters (> 90%). Bei hoher Pulswellengeschwindigkeit und vermehrten/verfrühten Pulswellenreflexionen wird der systolische Blutdruck stark erhöht, der diastolische Blutdruck aber niedriger. Die isolierte systolische Hypertonie ist direkte Folge einer erhöhten Arteriellen Gefäßsteifigkeit.

Nicht-medikamentöse und pharmakologische Beeinflussung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit



Es ist wahrscheinlich, dass die Verbesserung der Gefäßsteifigkeit zu einer Senkung der kardiovaskulären Mortalität führt [38]. So war bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Abnahme der PWV unter antihypertensiver Therapie mit einer niedrigeren kardiovaskulären Mortalität assoziiert als bei der Vergleichsgruppe, die trotz ähnlicher antihypertensiver Therapie und Blutdrucksenkung einen Anstieg der PWV zeigte [39].

Die elastischen Eigenschaften der Aorta hängen hauptsächlich von der strukturellen Zusammensetzung der aortalen Gefäßwand ab [40]. Daher ist ein Abfall der PWV im Sinne einer Verbesserung der Gefäßsteifigkeit nur mittel- oder langfristige (Monate bis Jahre) zu beobachten. Kurzfristige PWV-Senkungen sind meist Folge des ebenfalls gesenkten Blutdrucks [41].

Die Gefäßsteifigkeit kann mit verschiedenen nicht-medikamentösen sowie pharmakologischen Maßnahmen verbessert werden [3]. Wegen der engen Beziehung zwischen Blutdruck und Gefäßsteifigkeit sollten Veränderungen von PWV und Augmentationsindex immer im Kontext mit einer gleichzeitigen Blutdrucksenkung interpretiert werden.

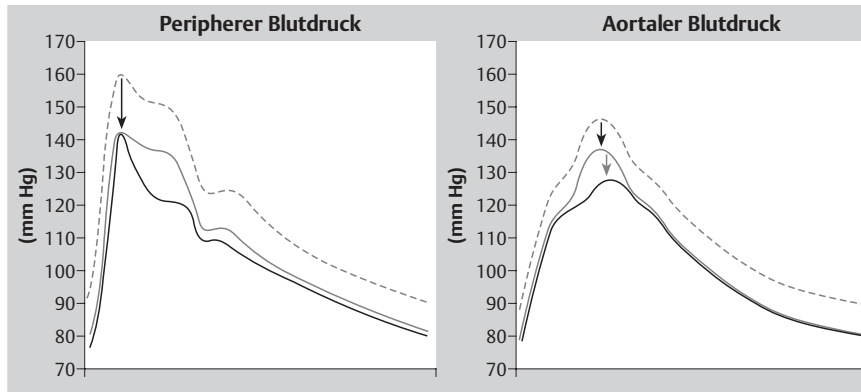


Abb. 3 Unterschiedlicher Effekt von Antihypertensiva auf die periphere und zentrale Blutdruckkurve: Am Oberarm (= peripher, linke Abb.) haben vasoaktive Antihypertensiva (z. B. RAAS-Hemmer, Ca-Antagonisten, schwarze Kurve) und klassische Antihypertensiva (z. B. Beta-Blocker, Diuretika, graue Kurve) einen vergleichbaren blutdrucksenkenden Effekt (schwarzer Pfeil). In der Aorta (rechte Abb.) führen vasoaktive Antihypertensiva (schwarze Kurve) zu einer deutlicheren Blutdrucksenkung (grauer Pfeil) im Vergleich zu klassischen Antihypertensiva (graue Kurve, schwarzer Pfeil).

Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen, welche die Gefäßsteifigkeit günstig beeinflussen, gehören Kochsalzreduktion, Gewichtsabnahme, körperliches Training und Nichtrauchen [42]. Darüber hinaus sind günstige Effekte für die Hormonersatztherapie, Fischöl und Alpha-Linolensäure beschrieben. Uneinheitliche Ergebnisse gibt es bezüglich moderaten Alkoholgenusses.

Zu den medikamentösen Maßnahmen gehören in erster Linie Herzkreislauf-wirksame Pharmaka [41]. Vor allem für RAAS-Hemmer (AT1-Antagonisten, ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten) und Ca-Antagonisten vom Dihydropyridintyp wurde gezeigt, dass sie bei langfristigem Einsatz zu strukturellen Veränderungen der Gefäßwand führen, und so die Gefäßsteifigkeit günstig beeinflussen können [3, 38, 43].

Im Gegensatz dazu senken Thiazid- sowie Schleifendiuretika zwar den Blutdruck, haben darüber hinaus jedoch keinen Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit [38]. Beta-Blocker (mögliche Ausnahme Nebivolol als NO-Donor) beeinflussen die Gefäßsteifigkeit lediglich indirekt über die gleichzeitige Blutdrucksenkung. Für verschiedene weitere Pharmaka ist gezeigt, dass sie die Gefäßsteifigkeit in unterschiedlichem Ausmaß reduzieren. Dazu gehören Antidiabetika, Lipidsenker und der Kollagen-Crosslinking-Breaker ALT-711 [3].

kurzgefasst

Die Arterielle Gefäßsteifigkeit kann mit verschiedenen nicht-medikamentösen sowie pharmakologischen Maßnahmen verbessert werden. Wichtige nicht-medikamentöse Maßnahmen sind Kochsalzreduktion, Gewichtsabnahme, körperliches Training und Nichtrauchen.

Beeinflussung der Pulswellenreflexionen und des zentral-aortalen Blutdrucks

Im Gegensatz zur aortalen Gefäßsteifigkeit, die sich nur langsam verändert, sind die Pulswellenreflexionen rasch beeinflussbar. Insbesondere vasoaktive Medikamente (RAAS-Hemmer, Ca-Antagonisten vom Dihydropyridintyp und NO-Donatoren) führen über die Relaxation der mittelgroßen und kleinen Arterien und Arteriolen zu einer Reduktion der Pulswellenreflexionen [44]. In der Folge der distalen Verlagerung des Pulswellenreflexionspunktes und Verringerung des Ausmaßes erscheint die reflektierte Pulswelle später in der Aorta mit geringerer Augmentation des aortalen Blutdrucks. Im Gegensatz zu gefäßdilatierenden Substanzen erhöhen Beta-Blocker den Augmentationsindex, weil mit der Verlangsamung und Verlängerung des systolischen Blutausschusses die reflektierte Pulswelle früher in die Systole einfällt [45] (Abb. 3). Eine Erhöhung des peripheren Widerstands

resultiert ebenfalls in einer Erhöhung der Augmentation. Dieser unterschiedliche Effekt auf die Pulswellenreflexion erklärt, warum Antihypertensiva den zentralen Blutdruck verschiedenartig beeinflussen (Abb. 3). So führen RAAS-Hemmer sowie Ca-Antagonisten zu einer deutlicheren Senkung des aortalen Blutdrucks im Vergleich zu Beta-Blockern oder Diuretika bei vergleichbarer Senkung des peripheren Blutdrucks. Obwohl dieser Zusammenhang schon früher beschrieben wurde [46], ist die klinische Relevanz erst in letzter Zeit aufgedeckt worden:

In der ASCOT-Studie wurde die Kombination von ACE-Hemmer/Calcium-Antagonist im Vergleich zur Kombination Beta-Blocker/Diuretikum untersucht [47]. Dabei traten in der Behandlungsgruppe Ca-Antagonist/ACE-Hemmer signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf, was wegen verringerter Mortalität schließlich zum vorzeitigen Abbruch von ASCOT führte. Interessanterweise unterschieden sich beide Gruppen nicht wesentlich hinsichtlich der am Oberarm gemessenen Blutdruckwerte. In der Subgruppenanalyse, der CAFE („conduit artery function evaluation“) -Kohorte, konnte jedoch gezeigt werden, dass die Kombination Ca-Antagonist/ACE-Hemmer den aortalen systolischen Blutdruck und den Augmentationsindex signifikant stärker senkte als die Kombination Beta-Blocker/Diuretikum [48]. Diese günstige Senkung von AIx und zentral-aortalem Druck wurde verantwortlich gemacht für die niedrigere Mortalität unter der Kombination ACE-Hemmer/Calcium-Antagonist in der ASCOT-Studie [47].

Die Überlegenheit „moderner“ Antihypertensiva (RAAS-Hemmer, Ca-Antagonisten) im Vergleich zu „klassischen“ Antihypertensiva (Diuretika, Beta-Blocker) konnte erneut kürzlich in einer weiteren großen Studie bei 11 506 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gezeigt werden [49]. Bei nahezu gleicher Blutdrucksenkung war die kardiovaskuläre Mortalität unter der Kombination ACE-Hemmer/Ca-Antagonist signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe mit der Kombination ACE-Hemmer/Thiazid-Diuretikum.

Zusammenfassend erklärt der unterschiedliche Effekt auf die Pulswellenreflexionen, warum „gefäßaktive“ Substanzen, wie RAAS-Hemmer und Ca-Antagonisten, den zentralen Blutdruck stärker senken als „klassische“ Antihypertensiva (Diuretika, Beta-Blocker). Die vermutlich damit assoziierte Senkung der kardiovaskulären Mortalität führt derzeit zur Aufwertung von RAAS-Hemmern und Kalziumantagonisten bei der Therapie von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

kurzgefasst

Der unterschiedliche Effekt auf die Pulswellenreflexionen erklärt, warum „gefäßaktive“ Substanzen, wie RAAS-Hemmer und Ca-Antagonisten, den zentralen Blutdruck stärker senken als „klassische“ Antihypertensiva (Diuretika, Beta-Blocker). Erste große Studien zeigen parallel zur stärkeren Senkung des zentral-aortalen Blutdrucks eine bessere Reduktion der Mortalität bei identischer peripherer Blutdrucksenkung. Dieser Effekt wäre folglich bei alleiniger Beurteilung des Brachialis-Blutdrucks nicht erklärbar.

Messverfahren

Für die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit stehen verschiedenste nicht-invasive Techniken zur Verfügung, wobei große Unterschiede hinsichtlich Studienlage, Handhabung und Preis bestehen. Zur Verfügung stehen u.a. tonometrische, sonografische oder oszillometrische Methoden [3]. Auch mittels Magnetresonanztomographie ist eine Bestimmung der PWV möglich. Idealerweise gibt ein Gerät zur Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit die verschiedenen direkten und indirekten Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit an: die (aortale) PWV, Augmentationsdruck und Augmentationsindex, peripheren und zentral-aortalen Blutdruck und damit auch die Pulsdruckamplifikation. Zur Messung der PWV leiten eine Reihe von Geräten an 2 oberflächlich gelegenen Arterien die Pulswelle zeitlich zueinander geordnet ab und berechnen aus dem räumlichen Abstand der Pulsableitorte (z.B. A.carotis und A.femoralis, „cfPWV“) und der zeitlichen Verzögerung des Eintreffens der Pulswelle am distaleren Ort die PWV. Die Pulswellenaufzeichnung kann simultan erfolgen (Complior) oder sequenziell durch zeitlichen Abgleich mit einem EKG (SphygmoCor). Die Pulswelle kann prinzipiell durch sehr verschiedene nicht-invasive Methoden abgeleitet werden, z.B. tonometrisch (SphygmoCor), piezoelektronisch (Complior), (Doppler-) sonografisch (Esaote, Nius, Pulstrace PWV), oszillometrisch (Vasera, Vicorder) aber auch magnetresonanztomographisch.

Messverfahren, welche die lokale Gefäßsteifigkeit mittels Walltracking (Dehnung der Arterienwand in Abhängigkeit vom Blutdruck) bestimmen, sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz derzeit wenig verbreitet. Ihre Messergebnisse erfordern die Hinzunahme weiterer weniger gut normierter Gefäßsteifigkeitsindices. Die Interpretation der Ergebnisse ist daher erschwert. Deshalb soll hier, obwohl es theoretisch eine direktere Messung der (lokalen) Gefäßsteifigkeit ist, auf diese Verfahren nicht näher eingegangen werden.

Ein Meilenstein in der Bestimmung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit war die Einführung des SphygmoCor-Systems, da sich erstmalig die Möglichkeit ergab, nicht-invasiv alle wesentlichen Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit tonometrisch zu messen. Etwas später kam die Entwicklung des Complior hinzu, der über piezo-elektronische Druckabnehmer Pulswellen aufzeichnet und daraus die PWV bestimmt, nicht jedoch die Augmentation zu messen vermag [50]. Während die Aufzeichnung der Blutdruckkurven und somit die Messung des Zeitintervalls mit den zur Verfügung stehenden Methoden meist gut gelingt, war die „richtige“ Messung der Wegstrecke, welche die Pulswelle zurücklegt, lange Zeit unklar. So wurde die Entfernung mit dem Complior-Gerät einfach durch direktes Messen zwischen

A.carotis und A.femoralis am Abnahmepunkt der Druckkurve ermittelt, wodurch die mit Complior bestimmten PWV-Ergebnisse systematisch um ca. 15–20% höher als mit anderen PWV-Messmethoden ermittelten sind [51]. Kürzlich konnte durch Vergleich mit invasiven Messungen gezeigt werden, dass die beim SphygmoCor-Gerät empfohlene Messart der Wegstrecke (Fossa jugularis-A.femoralis minus Fossa jugularis-A.carotis) die geringsten Unterschiede zur invasiven Messung aufweist [52]. Bei entsprechender Abstandsmessung sind Geräte, welche die cfPWV bestimmen (SphygmoCor und Complior), empfehlenswert. Sie haben einen großen Beitrag zu den epidemiologischen Studien geleistet, welche die unabhängige prognostische Bedeutung einer erhöhten PWV belegt haben und können daher die Risikostratifizierung verbessern [3]. Daneben sind Normwerte an großen Kollektiven valide erstellt [6].

Eine weitere Vereinfachung der Bestimmung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit gelingt mit einem neuartigen, einfach anzuwendenden oszillometrischen Verfahren, dem Arteriograph [53]. Ein ebenfalls oszillometrisches Messverfahren wendet das Vasera an, das die PWV von der A. brachialis bis zur A. tibialis misst, weswegen die Normwerte (baPWV) höher liegen als bei Complior und SphygmoCor (cfPWV) [70]. Weitere vielversprechende oszillometrische Gefäßsteifigkeitsmessverfahren sind in der Entwicklung, wie z.B. der Vicorder, der Vascular Explorer oder der VascAssist, deren Messergebnisse bei Drucklegung jedoch noch nicht validiert sind. Neue Möglichkeiten ergeben sich durch die Implementierung der Pulswellenanalyse (Augmentation und zentral-aortale Blutdrücke) in bestehende 24h-ABPM-Geräte mit der Methode des ARCSolver (CardioMon und Mobil-O-Graph) oder dem Arteriograph24.

kurzgefasst

Für die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit stehen verschiedenste nicht-invasive Techniken zur Verfügung. Idealerweise gibt ein Gerät zur Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit die verschiedenen direkten und indirekten Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit an: die (aortale) PWV, Augmentationsdruck und Augmentationsindex, sowie peripheren und zentral-aortalen Blutdruck (Pulsdruckamplifikation). Die Verwendung validierter Verfahren wird empfohlen.

Praktische Hinweise zur Durchführung der Gefäßsteifigkeitsmessung

Prinzipiell gelten die Regeln der idealen Blutdruckmessung ebenso für die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. Dies hat zwei Gründe:

1. Jede Änderung des Blutdrucks führt auch zu einer Änderung der Gefäßsteifigkeitsparameter.
2. Für eine Gefäßsteifigkeitsmessung mittels Pulswellenanalyse ist das Aufsuchen und genaue Aufzeichnen der Druckänderung innerhalb eines Pulsschlages über je nach Gerät unterschiedliche Dauer erforderlich. Es müssen daher stabile, ruhige, dem Patienten angenehme Bedingungen herrschen.

Da derzeit eine 24h-Messung aller Gefäßsteifigkeitsparameter nicht möglich ist, muss für den Zeitpunkt der Gefäßsteifigkeitsmessung ein repräsentativer Ruhewert ermittelt werden. Besonderes Augenmerk erhält daher der Weißkitteleffekt: Routinemäßig sollten zwei Messungen erfolgen, da häufig erst mit der 2. Messung – und damit

der ausreichenden Gewöhnung des Patienten an die Untersuchungssituation – Ruhewerte ermittelt werden können. Die niedrigere Messung wird verwendet. Bei großen Differenzen empfiehlt sich eine 3. Messung und Mittelung der beiden niedrigeren Messergebnisse. Darüber hinaus sind akute Änderungen der Augmentation beschrieben worden u.a. für Koffein, Rauchen, Alkohol, opulente Mahlzeiten sowie circadiane Schwankungen. Daraus folgt, dass bei wiederholten Messungen möglichst die gleiche Tageszeit eingehalten werden sollte, vor den Messungen 3 Stunden kein Koffein, Tabakgenuss oder opulente Mahlzeit (leichtes Frühstück erlaubt) und 10 Stunden zuvor kein Alkoholgenuss erfolgt sein sollte. Idealerweise liegen die Patienten bei angenehmer Raumtemperatur und sind bei der Messung entspannt (bitte nicht sprechen). Die Empfehlung zur liegenden Position resultiert aus der Notwendigkeit, die Pulskurven zur klassischen Messung der cfPWV an der A.femoralis abzuleiten. Oszillometrische Verfahren leiten die Druckkurven jedoch am Oberarm ab, so dass die Messung auch in sitzender Position erfolgen kann. Zukünftige Studien werden zeigen, ob Unterschiede in der Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter zwischen liegender und sitzender Position bestehen.

Nicht sinnvoll ist bislang die Messung bei Arrhythmien (z.B. Vorhofflimmern), die hohe Druckschwankungen von Schlag zu Schlag hervorrufen. Die Interpretation der Parameter bei stark eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion wird derzeit erforscht. So führen bei verkürzter Systolendauer und geringerer myokardialer Kontraktilität (herabgesetzte dp/dt max) die Pulswellenreflexionen zu einer verringerten Augmentation, wohingegen die PWV weniger beeinflusst wird. Ab einer Ejektionsfraktion von über 50% spielen diese möglichen Veränderungen der Gefäßsteifigkeitsparameter keine Rolle und gelten daher aktuell als valide [27]. Bei kongenitalen oder erworbenen höhergradigen Vitien ist die Messung mangels Evidenz derzeit nicht sinnvoll [71]. Echte Kontraindikationen der Messungen werden in der Literatur nicht aufgeführt; aus pragmatischen Gründen wird man aber keine Carotis-Tonometrie bei bekannten komplexen Plaques durchführen. Darüber hinaus bestehen weitere gerätespezifische Ausschlusskriterien, wie z.B. pAVK bei Geräten, welche die baPWV bestimmen und gerätespezifische Anwenderrichtlinien. Wie für alle medizinischen Methoden ist eine Lernkurve in der Anwendung zu berücksichtigen. Diese kann je nach verwendeter Methode deutlich unterschiedlich sein.

kurzgefasst

Vor der Messung 3 Stunden kein Koffein, Tabakgenuss oder größere Mahlzeit, 10 Stunden kein Alkohol. Während der Messung ruhige, komfortable Umgebung. Messung idealerweise bei liegendem, entspanntem Patienten (bitte nicht sprechen) zu jeweils derselben Tageszeit. Mindestens 2 Messungen.

Derzeit sind Messungen nicht empfohlen bei Arrhythmien und höhergradigen Vitien. Die Ergebnisinterpretation ist bei einer EF < 50% erschwert. Weitere gerätespezifische Ausschlusskriterien und Anwenderrichtlinien sind zu beachten.

Interpretation von Messergebnissen der Arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die entscheidenden Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit sind die Pulswellengeschwindigkeit, Augmentation (-index) und die zentral-aortalen Blutdrücke im Vergleich zum periphe-

ren Blutdruck (Pulsdruckamplifikation), welche jeweils unterschiedliche, aber individuell klinisch bedeutsame Informationen enthalten.

Wegen der in den einzelnen Gefäßabschnitten unterschiedlichen PWV sind PWV-Werte, die rein die aortale PWV angeben, niedriger als z.B. die zwischen A.brachialis (brachial) und A.tibialis posterior (ankle) gemessene baPWV. Prinzipiell enthalten beide Messverfahren die pathophysiologisch bedeutsame aortale PWV; eigene Normwerte müssen jedoch erstellt werden und die Vergleichbarkeit der Messergebnisse z.B. zur cfPWV ist erschwert.

Mittlerweile wird die Messung der PWV von verschiedenen Fachgesellschaften empfohlen (u.a. Deutschland, Österreich). ESH und ESC haben die Messung der PWV in die 1.diagnostische Reihe zur Risikostratifizierung von Hypertonikern aufgenommen [54]. ESH/ESC geben auch einen Grenzwert für das Vorliegen eines manifesten Endorganschadens an, der zunächst auf 12 m/s festgesetzt wurde. Dies beruhte auf v.a. mit dem Complior-Gerät durchgeführte Studien. Bei Verwendung anderer Geräte mit der oben erläuterten Art der Distanzmessung sollte als Grenze zum Endorganschaden eine PWV von 10 m/s gelten, welche mit den invasiven Messungen der aortalen PWV gut übereinstimmt [52]. Grund ist, dass ab einer PWV von 10 m/s die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse deutlich ansteigt. ESH/ESC fordern bei diesen Patienten angepasste strengere therapeutische Ziele (niedrig-normaler Blutdruck!). Es erscheint sinnvoll, diese Patienten mit manifestem Endorganschaden im Bereich des arteriellen Gefäßsystems (einen solchen stellt die erhöhte PWV dar) gründlich hinsichtlich anderer Organschäden und kardiovaskulärer Risikofaktoren zu evaluieren.

kurzgefasst

Der Grenzwert für das Vorliegen eines manifesten Endorganschadens ist eine Pulswellengeschwindigkeit von 10 m/s. Laut aktuellen Hypertonieleitlinien gelten als therapeutisches Ziel für diese Patienten niedrig-normale systolische Blutdruckwerte. Es empfiehlt sich darüber hinaus eine gründliche kardiovaskuläre Evaluierung sowie ein konsequentes Management aller kardiovaskulären Risikofaktoren.

Eine weitere Form der Gefäßsteifigkeitsinterpretation ist die Übersetzung der Messergebnisse in ein biologisches Gefäßalter. Diese Form der Ergebnisinterpretation ist Patienten in besonderer Weise verständlich. Voraussetzung sind valide Normwerte, die für jeden Parameter der Gefäßsteifigkeit einzeln erhoben sein müssen und darüber hinaus für jedes Gerät weitere Unterschiede aufweisen können. Wenn man nun eine PWV von beispielsweise 9,5 m/s bei einem 55-Jährigen gemessen hat, dann würde nach Abgleich mit Normwerten ein biologisches Gefäßalter eines 65-Jährigen resultieren. Dieser Patient hätte also (noch) keinen manifesten Endorganschaden, aber ein deutlich vorgealtertes arterielles Gefäßsystem. Die Erfahrung zeigt, dass die Konfrontation dieses so plastisch geschilderten Voralterns sehr gut von Patienten verstanden wird.

Bei Jüngeren bietet sich der Augmentationsindex für das Bestimmen des biologischen Gefäßalters an, weil in der 2. bis 5. Lebensdekade ein steiler Anstieg des Alx zu erwarten ist und so

ein geringer Anstieg des Lebensalters bereits in einem relativ großen Anstieg des Alx resultiert. Die Gefäßalterbestimmung kann also bereits bei einem z.B. 30-jährigen sehr genau erfolgen. Die PWV dürfte bei diesem 30-jährigen erst viele Jahre/Jahrzehnte später stark ansteigen. Mit der sehr frühen Detektion von funktionellen Gefäßsteifigkeits-veränderungen haben wir mit der Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit ein sehr sensitives Werkzeug in der Präventionsmedizin. Eine besondere diagnostische Notwendigkeit der Alx-Messung ergibt sich bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, Marfan-Syndrom oder V.a. oder etablierter KHK, weil für diese Patienten eine höhere Sterblichkeit und Ereignisrate bei Vorliegen eines hohen Alx gezeigt ist (Tab. 1). Obwohl ein erhöhter zentral-aortaler Pulsdruck ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist (Tab. 1), besteht bisher noch kein Grenzwert, ab dem dies als manifester Endorganschaden zu werten ist.

kurzgefasst

Durch Einordnung eines PWV oder Alx-Messergebnisses in Normwerte kann das biologische Gefäßalter bestimmt werden. Da bereits sehr frühe Gefäßalterungsprozesse erfasst werden, ist die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit ein sensitives Werkzeug in der Präventionsmedizin.

Autorenerklärung: Die Autoren JB,DB, AST, JN, JS, OH, PC, KM und TW erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

RS erklärt von der Firma AtCor Medical finanzielle Unterstützung erhalten zu haben.

Literatur

- Safar ME, Lacolley P. Disturbances of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1–H7
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *JACC* 2007; 50: 1–13
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannatasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–2605
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcomes than does brachial pressure: the Strong Heart study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203
- McEnery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative trial (ACCT). *JACC* 2005; 46: 1753–1760
- van den Wijngaard JP, Siebes M, Westerhof BE. Comparison of arterial waves derived by classical wave separation and wave intensity analysis in a model of aortic coarctation. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 211–220
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. 5th edition. London: Hodder Arnold, 2005
- Ohmine T, Miwa Y, Yao H, Yuzuriha T, Takashima Y, Uchino A, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Maehara Y, Sasaguri T. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects. *Hypertens Res* 2008; 31: 75–81
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206
- Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore longitudinal study of Aging. *Hypertension* 2008; 51: 99–104
- Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1942–1952
- Baulmann J, Homsí R, Uen S, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Arterial stiffness in arterial hypertension – a novel risk factor for left ventricular hypertrophy and heart failure? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 447–452
- Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, Pichler M, Mayer G, Eisserer G, Magometshnigg D, Illyes M. Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex „neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. *J Hyperton* 2008; 12: 7–13
- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554–566
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932–943
- Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redo'n J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension* 2003; 41: 646–650
- Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 1997; 273: H2186–H2191
- Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrujo R, Vela A, Allen T, Misra A, Madsen R. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 203–205
- Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 378–386
- Benetos A, Topouchian J, Ricard S, Gautier S, Bonmardeaux A, Asmar R, Poirier O, Soubrier F, Safar M, Cambien F. Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26: 44–47
- Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. Amsterdam Growth, Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 875–882
- Kool MJ, Hoeks AP, Struijker-Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881–1886
- Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 675–680
- Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet J, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–2075
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–15
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184–189
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Punzengruber C, Kvas E, Eber B. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. *Heart* 2006; 92: 1616–1622
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434–438
- Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37: 1075–1082
- Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004; 13: 369–375
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–670
- Marchais SJ, Guérin AP, Pannier BM et al. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993; 22: 876–883

- 34 Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2407–2414
- 35 Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 981–985
- 36 Mahmud A, Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults – influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 37–43
- 37 Baulmann J, Homsr R, Uen S, Düsing R, Fimmers R, Vetter H, Mengden T. Pulse wave velocity is increased in patients with transient myocardial ischemia. *J Hypertens* 2006; 24: 2085–2090
- 38 Opazo Saez AM, Mitchell A, Philipp T, Nürnberger J. Arterial stiffness: A Potential Therapeutic Target to Reduce Cardiovascular Mortality. *Curr Hypertens Rev* 2006; 2: 97–102
- 39 Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–992
- 40 Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *The Journal of experimental biology* 1999; 202: 3305–3313
- 41 Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 65–78
- 42 Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1371–44
- 43 White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026
- 44 Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart* 2005; 91: 1428–1432
- 45 Nürnberger J, Mitchell A, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 97–102
- 46 Ting CT, Chen CH, Chang MS, Yin FC. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance, and impedance. *Hypertension* 1995; 26: 524–530
- 47 Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906
- 48 Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225
- 49 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428
- 50 Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490
- 51 Baulmann J, Mortensen K, Hess O. Wechselwirkung von Arterieller Gefäßsteifigkeit und arterieller Hypertonie. *Klinikerarzt* 2009; 38: 132–136
- 52 Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S, Eber B. Non-invasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance – a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*, 2009 – in press
- 53 Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, Cziraki A, Nickenig G, Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26: 523–528
- 54 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1118
- 55 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439
- 56 Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046–2050
- 57 Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117–2124
- 58 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–2090
- 59 Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitchalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384–3390
- 60 Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005; 69: 259–264
- 61 Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663
- 62 Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, Yoshimaru K, Nakayama Y, Yoshikawa J. The timing of the reflected wave in the ascending aortic pressure predicts restenosis after coronary stent placement. *Hypertension Res* 2004; 27: 535–540
- 63 Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens H, Perez G, Mendez AJ. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980–985
- 64 Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 2657–2663
- 65 Mortensen K, Aydin MA, Rybczynski M, Baulmann J, Abdul-Schahidi N, Kean G, Kristine Kühne, Bernhardt A, Franzen O, Mir T, Habermann C, Koschky D, Ventura R, Willems S, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, Meinertz T, von Kodolitsch Y. Augmentation Index Relates to Progression of Aortic Disease in Adults with Marfan Syndrome. *Am J Hypertens*, 2009; 22: 971–979
- 66 Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimura K, Hayashi T. Pulsatility of the ascending aorta is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 2000; 101: 470–472
- 67 Safar M, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais S, Guyonvarch PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735–738
- 68 Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czamecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, Kloch-Badelek M, Wilinski J, Curylo AM, Dudek D. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51: 1–8
- 69 Pini R, Cavallini C, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux R, Masotti G, Roman MJ. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2432–2439
- 70 Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, Tanaka H. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens* 2005; 19: 401–406
- 71 Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445–452

Impressum

Deutsche Medizinische Wochenschrift
135. Jahrgang

Schriftleitung

H. E. Blum, Freiburg
E. Erdmann, Köln
W. Hiddemann, München
H. Lehnert, Lübeck
J.F. Riemann, Ludwigshafen
P.C. Scriba, München
W. Siegenthaler, Zürich
A. Ziegler, Lübeck

Chefredaktion

M. Middeke, München

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: 0711-8931-0, Fax: 0711-8931-298
http://www.thieme.de
http://www.thieme.de/dmw
http://www.thieme-connect.de/ejournals

Copyright

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Allgemeine Informationen

Die DMW (ISSN 0012-0472) erscheint wöchentlich (Doppelhefte im Januar, Juli, August, Dezember).

Informationen für unsere Leser

Wir bitten unsere Abonnenten, Adressänderungen dem Abonentenservice mitzuteilen, um eine reibungslose Zustellung der Zeitschrift zu gewährleisten. Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Diese Publikation wurde finanziert von der Gesellschaft für Arterielle Gefäßsteifigkeit Deutschland-Österreich-Schweiz e.V. (DeGAG).

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder

Jährliche Bezugspreise*	Abo	Versandkosten			Gesamtkosten		
		Inland	Europa	Weltweit	Inland	Europa	Weltweit
Normalpreis	223,00	56,00	148,00	180,00	279,00	371,00	403,00
Vorzugspreis für Studenten	85,00	56,00	148,00	180,00	141,00	233,00	265,00
Weiterbildungspreis	144,90	56,00	148,00	180,00	200,90	292,90	324,90
Vorzugspreis für Mitglieder der DGIM und der GDNÄ	144,90	56,00	148,00	180,00	200,90	292,90	324,90

* in € (D); unverbindlich empfohlene Preise. Preisänderungen vorbehalten. Preis für ein Einzelheft 7,90 zzgl. Versandkosten ab Verlagsort. Das Abonnement wird zum Jahreswechsel im voraus berechnet und zur Zahlung fällig. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ein Jahr, wenn nicht eine Abbestellung zum 30. September vorliegt.

eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Informationen für unsere Autoren

Manuskripteinreichung unter:
http://www.thieme.de/dmw

Manuskriptrichtlinien und andere Informationen für Autoren entnehmen Sie bitte den Autorenhinweisen unter <http://www.thieme.de/dmw/service/autoren/autorenrichtlinien.html>

Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die vorher weder im Inland noch im Ausland (in vollem Umfang, in ähnlicher Form oder in jedweder anderen Medienform) veröffentlicht worden sind. Die Manuskripte dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Publikationsorganen zur Publikation angeboten werden. Mit der Annahme des Manuskripts zur Veröffentlichung überträgt der Verfasser dem Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§64 UrHG) das ausschließliche, räumliche und zeitlich unbeschränkte Recht für alle Auflagen/Updates zur auch auszugsweisen Verwertung in gedruckter Form sowie in elektronischen Medien (Datenbanken, Online-Netzsysteme, Internet CD-Rom, DVD, PDA etc.) auch in geänderter Form oder in Form einer auszugsweisen Verknüpfung mit anderen Werken einschließlich der Übersetzung in andere Sprachen sowie durch Übertragung von Nutzungsrechten auf Dritte.

Soweit Abbildungen aus anderen Veröffentlichungen entnommen sind, räumt der Verfasser dem Verlag lediglich das nicht ausschließliche Nutzungsrecht im Umfang des vorstehenden Absatzes ein. Der Verfasser ist für die vollständige Quellenangabe sowie die Einholung der schriftlichen Einwilligung des anderen Verlages zu den vorstehenden Rechtsräumen verantwortlich und weist diese dem Verlag nach. Dem korrespondierenden Autor stehen 20 Sonderdrucke seiner Arbeit kostenfrei zur Verfügung.

Online

Die wissenschaftlichen Arbeiten stehen online in Thieme-connect zur Verfügung (www.thieme-connect.de/ejournals). Der Zugang ist für persönliche Abonnenten im Preis enthalten. Über kostenpflichtige Zugangsmöglichkeiten und Lizenzen für Institutionen (Bibliotheken, Kliniken, Firmen etc.) informiert Sie gerne Carmen Krenz, E-Mail: sales@thieme-connect.de. Diese Zeitschrift bietet Autoren die Möglichkeit, ihre Artikel gegen Gebühr in Thieme-connect für die allgemeine Nutzung frei zugänglich zu machen. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an E-Mail: dmw@thieme.de

Auflagenmeldung

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V. (IVW), Berlin.

For users in the USA

Authorization of photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Georg Thieme Verlag Stuttgart New York for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service; www.copyright.com. For reprint information in the USA, please contact: International Reprint Corporation, 287 East "H" St., Benicia, CA 94510, USA; phone: +1-707-746-8740, fax +1-707-746-1643; e-mail: irc@intlreprints.com

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart New York 2010



Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.
geprüft Facharzt-Studie 2008
Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

Ihre Ansprechpartner		Telefon	Fax	E-Mail
Chefredakteur	Prof. Dr. med. Martin Middeke	0711/8931-232	235	Martin.Middeke@thieme.de
Stellv. Chefredakteur	Dr. med. Volker Hirschel	0711/8931-233	235	Volker.Hirschel@thieme.de
Aktuelles – kurz berichtet, Referiert – kommentiert, Editorials, Originalien, Kasuistiken, Arztrecht in der Praxis, Übersichten, Konsensus, Kommentare, Hinterfragt – nachgehakt, Serien, Forum der Industrie, Mitteilungen der DGIM und der GDNÄ, Supplemente, Mediquiz, Kongressberichte				
Redaktion				
Schwerpunktthemen, How to do	Dr. med. Ute Mader	255	235	Ute.Mader@thieme.de
CME, Aktuelle Diagnostik & Therapie, Prinzip & Perspektive, Arzneimittel & Pharmakotherapie	Daniela Umbreit	236	235	Daniela.Umbreit@thieme.de
Personalia/Lebensbilder, Veranstaltungen	Andrea Hartmann	539	235	Andrea.Hartmann@thieme.de
Redaktions-Assistenz	Jörg Düster	538	235	Joerg.Duester@thieme.de
Team-Assistenz	Felicita Mosthaf	537	235	Felicita.Mosthaf@thieme.de
Herstellung/Graphik	Roland Graf	234	235	Roland.Graf@thieme.de
Sekretariat, Lizenzen, Autoren-Sonderdrucke	Stephanie Steil	242	235	Stephanie.Steil@thieme.de
Abonnements/Bestellungen	Kundenservice DMW	321	422	aboservice@thieme.de
Verantwortlich für den Anzeigenteil , Industrie-Sonderdrucke Thieme.media, Pharmedia Anzeigen und Verlagsservice GmbH Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart	Manfred Marggraf	464	470	Manfred.Marggraf@pharmedia.de
Printed in Germany	Grafisches Centrum Cuno GmbH + Co. KG, 39240 Calbe			