



Interview mit Prof. Dr. med. Arno Schmidt-Trucksäss, MA, FESC

Arterielle Gefässsteifigkeit: Parameter der Zukunft zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos?

Departement für Sport, Bewegung und Gesundheit der Universität Basel, Bereich Sport- und Bewegungsmedizin, Birsstr. 320B, St. Jakobs-Turm, CH-4052 Basel

Herr Prof. Schmidt-Trucksäss, welche Bedeutung hat die arterielle Gefässsteifigkeit für Arzt und Patient?

Die arterielle Gefässsteifigkeit ist ein Parameter, anhand dessen Ärzte das „biologische Alter“ der Gefässwände bestimmen können. Sie erlaubt eine Einschätzung bezüglich eines möglichen frühzeitigen kardiovaskulären (CV) Todes, sowie eine Reklassifizierung des CV-Risikos. Die zentrale (am Herzen gemessene) Hämodynamik ist für die Herzarbeit entscheidend. Der zentrale Blutdruck korreliert besser mit der linksventrikulären Masse als der periphere Blutdruck. Somit ist die zentrale Hämodynamik ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Therapiewahl bzw. -anpassung.

Für Patienten ist die Gefässsteifigkeit ein anschaulicher Messwert für die Gefässgesundheit. Sie erlaubt einen direkten Blick auf das Gefäss und ist somit besser fassbar als abstrakte Scores basierend auf klassischen Risikofaktoren wie Cholesterin oder Blutdruck.

Wie schätzen Sie die prädiktive Wertigkeit der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsindex im Hinblick auf die Inzidenz von CV-Erkrankungen ein?

Es wird durch umfangreiche Studien belegt, dass CV-Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Diabetes, hohe Glukosewerte, Rauchen oder Schlafapnoe und inflammatorische Prozesse, sowie oxidativer Stress direkt mit der Gefässsteifigkeit korrelieren.

Die zentrale Pulswellengeschwindigkeit ist ein unabhängiger Parameter zur Einschätzung des relativen Risikos für ein CV-Ereignis. Der Grenzwert liegt bei 10 m/s. Eine Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit um 1 m/s wird schätzungsweise mit einem Anstieg des CV-Risikos um 15% assoziiert. Wenn sich der Augmentationsindex (ein Mass für den durch die reflektierte Pulswelle verursachten Druckanstieg am Pulsdruck) um 10% erhöht, geht man von einem Anstieg des CV-Risikos um 30% aus. Dagegen prognostiziert man ein 13% höheres Risiko für CV-Ereignisse bei einer Erhöhung des zentralen Blutdrucks um 10 mmHg. Hier wurden bisher keine Normalwerte definiert; sie hängen aber vom Alter ab.

Durch die von zentral nach peripher zunehmende Gefässsteifigkeit, sowie den abnehmenden Gefässradius kommt es zu einer Zunahme der Amplitude der Pulsdruckwelle (Pulsdruckamplifikation) (2).

Zusätzlich wird die initiale Druckwelle an Stellen mit Impedanzänderung reflektiert. Das Ausmass dieser Pulswellenreflexionen hängt von der Anatomie, aber auch vom Tonus der Arterien ab. Je höher die Gefässsteifigkeit, desto schneller wird die Pulswelle reflektiert. Bei gesunden Menschen erreicht die reflektierte Pulswelle das Herz während der Diastole. Bei erhöhter Gefässsteifigkeit erreicht die reflektierte Pulswelle das Herz noch während der Systole und erhöht somit den systolischen Blutdruck und die kardiale Nachlast. Die koronare Perfusion wird schlechter und der Sauerstoffverbrauch erhöht sich. Als Folge tritt eine linksventrikuläre Hypertrophie mit reduzierter kardialer Dehnbarkeit und eingeschränkter diastolischer Funktion auf.

Wie kann eine Senkung des Blutdrucks zu einer Reduktion der arteriellen Gefässsteifigkeit beitragen? Welche pharmakologischen Ansätze gibt es heutzutage?

Antihypertensive Wirkstoffe mit vasodilatativen Eigenschaften können eine Reduktion der Pulswellenreflexion und der Gefässsteifigkeit bewirken (3). Es findet eine Remodulierung der Blutgefässe statt. Dagegen wirken Antihypertonika der arteriellen Hypertrophie durch Senkung des vaskulären Widerstands und der Reflexionskoeffizienten entgegen. Als Folge werden die Wellenreflexionen und somit der zentrale systolische Blutdruck unabhängig von den peripheren Blutdruckwerten gesenkt. Dieser Effekt wird ab ca. 1 Jahr nach Beginn einer Therapie mit Angiotensin- oder Kalzium-Antagonisten (aber nicht mit Thiaziden und/ oder klassischen Beta-Blockern) beobachtet.

Die derzeit beste Strategie zur Senkung der Gefässsteifigkeit scheint die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit einem Angiotensin-konvertierenden Enzym (ACE)-Hemmer plus Kalzium-Antagonisten zu sein. Sie führt zu einer selektiven Reduktion des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks durch die Reduktion der Wellenreflexionen und später (ab ca. 1-2 Jahre nach Beginn der Behandlung) zu einer arteriellen Remodulierung (v.a. in der Peripherie) und Senkung der Pulswellengeschwindigkeit (3). Darüber hinaus übt die RAS-Blockade antiinflammatorische und antifibrotische Wirkungen auf die Blutgefässe aus. Im Gegensatz zur RAS-Blockade erhöhen klassische Betablocker die kardiale Nachlast und sind nur noch bei Patienten unmittelbar nach einem Herzinfarkt Bestandteil der Therapie.

Was wissen wir heute über mögliche differenzierte Auswirkungen von Antihypertonika je nach Klasse auf die arterielle Gefässsteifigkeit?

Basierend auf zahlreichen klinischen Studien lassen sich die differenzierten Auswirkungen der unterschiedlichen Antihypertonika auf die Pulswellengeschwindigkeit bzw. Pulswellenreflexion wie folgt zusammenfassen:

Substanzklasse	Pulswellengeschwindigkeit	Pulswellenreflexion
ACE-Hemmer	↓↓	↓↓
Angiotensin-Antagonisten	↓↓	↓↓
Kalzium-Antagonisten	↓	↓↓
Aldosteron-Antagonisten	↓ ↔	↓
Diuretika	↔	↔
Betablocker	↓	↑↓

- ↓↓ überwiegend Abnahme nachgewiesen
- ↓ Abnahme in einzelnen Studien nachgewiesen
- ↔ überwiegend keine Veränderung
- ↑ überwiegend Zunahme nachgewiesen

Hatten diese Erkenntnisse bereits Auswirkungen auf die Schweizerischen Therapierichtlinien?

Laut Empfehlungen der schweizerischen Gesellschaft für Hypertonie (4) sind bei bestehender, nicht durch Lebensstiländerungen zu beeinflussender Hypertonie die Antihypertonika der ersten Wahl: ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und Kalzium-Antagonisten mit oder ohne Diuretika und Betablocker. Die Entscheidung für Mono- oder Kombinationstherapie richtet sich nach den Blutdruckwerten, sowie nach dem Vorliegen von Komorbiditäten und Organschäden.

Eine im American Journal of Hypertension publizierte Studie (5) zeigte, dass der Kalzium-Antagonist Lercanidipin eine signifikante Reduktion der arteriellen Gefässsteifigkeit im Vergleich zu Atenolol bei vergleichbaren Effekten auf den Blutdruck von Hypertonikern mit Fibrose bewirkt. Wie bewerten Sie diese Resultate?

Bei Patienten mit Hypertonie (46±6 Jahre, 30 bis 60 Jahre; 72% Männer) wurde über 6 Monate eine Therapie mit Lercanidipin oder Atenolol durchgeführt. Bei vergleichbarer Senkung des Blutdrucks (Lercanidipin, von 161/108 auf 133/89 mmHg, p<0,01; Atenolol, von 163/112 auf 131/89 mmHg, p<0,01) wurde die arterielle Gefässsteifigkeit, gemessen als Augmentationsindex, nur unter Lercanidipin signifikant reduziert (23±9% auf 12±12%; p=0,01), während unter Atenolol keine Änderung zu verzeichnen war. Lercanidipin hat also - vergleichbar mit anderen Kalzium-Antagonisten - über die Blutdrucksenkung hinausgehende positive Effekte auf die arterielle Gefässsteifigkeit.

Gibt es Subgruppen von Patienten, die Ihrer Ansicht nach von Kalzium-Antagonisten mehr profitieren würden?

Vor allem Diabetiker und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Mikroalbuminurie würden von einem Kalzium-Antagonisten profitieren. Im Gegensatz zu Amlodipin hat insbesondere Lercanidipin einen vasodilatativen Effekt; nicht nur auf die afferente, sondern auch auf die efferente Arteriole des Glomerulums. Herr Prof. Schmidt-Trucksäss – wir bedanken uns sehr herzlich für das Gespräch.

Dieses Interview wurde durchgeführt von Dr. Matthijs Ouwerkerk (just-medical!) mit freundlicher Unterstützung von Pierre Fabre Pharma AG, Allschwil.

Fachinformation Zanipress® und Zanidip® siehe: www.swissmedinfo.ch oder www.med-drugs.ch.

Referenzen

1. Pierre Boutouyrie et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs* 2011;71 (13): 1689-1701.
2. Johannes Baulmann et al. Arterielle Gefässsteifigkeit und Pulswellen-analyse: Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 4-14.
3. Michel E. Safar et al. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease — Is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011; 218: 263-271.
4. Schweizerische Gesellschaft für Hypertonie. http://www.swisshypertension.ch/docs/guidelines_2009_d_leaflet.pdf
5. Jeong Bae Park et al. Correction of arterial stiffness by calcium channel antagonist lercanidipine in patients with non severe fibrosis. *Am J Hypertens* 2003; 16 (S1): 127A. doi: 10.1016/S0895-7061(03)00412-6.