

Nicht- Invasive Bestimmung des kardiovaskulären Risikos: Von Framingham, in die Zukunft

Robert A. Vogel, MD, R. Michael Benitez, MD
University of Maryland School of Medicine, Baltimore

Risikobestimmung und Risikofaktormodifizierungen sind zu entscheidenden Werkzeugen im Management kardiovaskulären Erkrankungen geworden. Während schon die Risikobestimmung, definiert durch die Framingham-Studie, ein großer Schritt nach vorne war, geht die Suche nach mehr präzisen Marker für das kardiovaskuläre Risiko weiter. Risikomarker für thrombotische Ablagerungen, abnormale Endothelfunktion, Plaqueformation und andere Geschehnisse in der arteriosklerotischen Entwicklung sind evaluiert worden.

Vielversprechende Untersuchungen für das Screening der Bevölkerung sind die Messung des hochsensitiven c-reaktiven Proteins (hs-CRP), die Bestimmung der arteriellen Steifigkeit und des Knöchelbrachial-Index.

[Rev Cardiovasc Med. 2000;1(1):34-42, 54]

Schlüsselwörter: Kardiovaskuläre Gefäßkrankheit, Risikofaktoren

Die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos ist aus drei Gründen eine der wichtigsten Aufgaben in der Medizin.¹⁻⁵

Erstens, die koronare Gefäßkrankheit (KHK) ist in den USA (und auch in Deutschland – Anm. d. Übersetzers) die führende Todesursache, verantwortlich für 42% aller Todesfälle. Die Weltgesundheitsorganisation hat vorausgesagt, dass die KHK im Jahre 2025 die Hauptursache für Krankheit und Tod in der Welt sein wird.

Zweitens haben lediglich 25% der Männer und 47% der Frauen eine stabile Angina pectoris als Symptom der koronaren Herzkrankheit.⁶ Instabile Angina, der Myokardinfarkt, die plötzliche Notwendigkeit revaskularisierender Maßnahmen und der plötzliche Herztod stellen die häufigsten Ereignisse dar mit denen sich die KHK initial präsentiert. Sie lassen wenig Gelegenheit zu präventiven Messungen.

Drittens haben neuere Fortschritte im Management der Risikofaktoren gezeigt, dass die Regulation von Hypercholesterinämie, Hyperglykämie und Hypertonie deutliche Erfolge in der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen sowohl in der primären wie auch in der sekundären Prävention zeigen.

Frühere Versuche in der nicht-invasiven Bestimmung der KHK waren auf die Diagnose morphologischer Veränderungen fokussiert. In den letzten Jahren hat sich dies mehr und mehr zu der Bestimmung des kardiovaskulären Risikos – der Vorhersage der jährlichen zu erwartenden kardiovaskulären Ereignisse – verschoben. Wir mussten lernen, dass koronare Ereignisse vorzugsweise durch die Ruptur von Plaques oder Erosionen hervorgerufen werden, was eher bei mittleren als bei hochgradigen Stenosen auftritt.⁷ Die verletzlichen Plaques sind durch große, konfluierende Fettablagerungen, die von einer dünnen fibrösen Kappe bedeckt sind, durch einen reduzierten Plaque-Kollagen-Gehalt, eine zunehmende Zahl von Schaumzellen und T-Lymphozyten und aktiver Entzündung gekennzeichnet. Während sich nicht-invasive Tests von myokardialen Ischämien bei Patienten, die von einer Revaskulation profitieren würden, als sinnvoll erwiesen haben, sind diese nicht geeignet als zuverlässige und kostengünstige Verfahren im Screening der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt zu werden.

Traditionelle Risiko-Faktoren

Die Framingham-Studie, die seit 1948 läuft, hat Wesentliches zu unserem Verständnis über das kardiovaskuläre Risiko beigetragen. Mehr als 1000 Veröffentlichungen beziehen sich auf diese Longitudinal-Studie von 5209 initial asymptomatischen Männern und Frauen.⁸ Die Framingham Herz Studie hat die 9 Risikofaktoren, die für ca. 50% der kardiovaskulären Ereignisse verantwortlich zeichnen, eingeführt: Alter, Geschlecht, positive Familienanamnese, hohes (LDL-) Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin, Blutdruck, Tabakkonsum und linksventrikuläre Hypertrophie.

Tabelle 1 zeigt die Zusammenfassung der Risikofaktoren in einer klinisch brauchbaren Punkteskala, die das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in den nächsten 10 Jahren auf der Basis der Framinghamdaten darstellt. Der Gebrauch der traditionellen Risikofaktoren in diesem einfachen Modell zeigt für Männer und Frauen ein jährliches Risiko von 0,1-5%. Zum Vergleich haben Patienten mit stabiler Angina ein jährliche Mortalitätsrate von ca. 2% und die Patienten nach einem Herzinfarkt haben eine mittlere Mortalität von 2,5% im Jahr.

Die Framingham Studie hat uns zwei wichtige Gesichtspunkte gelehrt:

- Das Vorliegen eines Risikofaktors begünstigt das Auftreten eines weiteren Risikofaktors. Die häufige Kombination der Insulinresistenz mit Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie und Stammfettsucht bilden das metabolische Syndrom (Syndrome X), welches mit endothelialer Dysfunktion assoziiert ist und häufig zur kardiovaskulären Erkrankung führt.
- Das Vorliegen eines traditionellen Risikofaktors multipliziert das Risiko jedes anderen Risikofaktors.

Verschiedene nicht traditionelle Risikofaktoren wie nichtinvasive bildliche Darstellung und Techniken der Arterienfunktionsprüfungen zur Verbesserung der Risikoabschätzung sind zur Zeit in Erprobung. Diese sind in Tabelle 2 aufgelistet und sind das Thema des vorliegenden Artikels.

LDL-Phenotyp...

Lipoprotein a...

Clamylidia pneumoniae Titer...

hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP)...

Homocystein...

Angiotensin-Converting Enzym Genotyp (ACE-Genotyp)...

Fibrinogen...

Arterielle Steifigkeit/Starre, Blutdruckamplitude (Puls-Druck), Doppler-Index (Knöchel-Arm-Index) and endotheliale Funktion

Verschiedene Untersuchungstechniken der Arterien verbessern die Risikoabschätzung. Drei der kosteneffizientesten Parameter sind die Blutdruckamplitude (Pulsdruck), die arterielle Steifigkeit/Starre und der Doppler-Index (Knöchel-Oberarm-Index).

Die Blutdruckamplitude oder Pulsdruck (= systolischer minus diastolischen Blutdruck) ist ein Index für die generalisierte Steifigkeit, die die Wanddicke, die Fibrose oder Kalzifikation der Arterien widerspiegelt. Die Höhe der Blutdruckamplitude war in der Framingham Studie ein besserer Voraussagewert für das Eintreten von kardiovaskulären Ereignissen als es der systolische oder diastolische Blutdruck waren. Des weiteren war diese unabhängig von der Höhe des Blutdruckes.²² Eine Blutdruckamplitude von mehr als 60mmHg ist verdächtig für eine generalisierte Arteriosklerose, die selten auf nur ein Gefäß beschränkt ist.

Arterielle Steifigkeit kann mit drei nicht invasiven Methoden direkt gemessen werden: computergestützte Oszillometrie, Tonometrie und Ultraschall. Die computergestützte Oszillometrie benutzt dazu die Manschette einer automatischen Blutdruckmessung und zeichnet die Volumenschwankungen der Brachialarterie unter wechselnden Bedingungen auf (Manschettendruck über, gleich oder unterhalb des mittleren arteriellen Drucks). Nicht arteriosklerotische Arterien haben deutliche nichtlineare elastische Eigenschaften mit einer hohen Elastizität in ungedehntem Zustand. Oszillometrische Kurven für eine elastische und eine steife Arterie sind in Figur 2 zu sehen.

Wir haben die Parameter Pulsdruck, arteriell Steifigkeit (gemessen mittels computergestützte Oszillometrie) und die Blutfluss-vermittelte Vasodilatation der Brachialarterie (ein Index für die endotheliale Funktion; siehe folgende Diskussion) bei 30 Patienten mit und ohne kardiovaskulärer Erkrankung verglichen. In dieser einleitenden Studie war die diagnostische Genauigkeit der drei Methoden wie folgt: arterielle Steifigkeit 85%, Pulsdruck 71% und endotheliale Funktion 58%. Zu den anderen Möglichkeiten die arterielle Steifigkeit zu messen gehört die tonometrische Kurvenanalyse.

Wissenschaftler haben herausgefunden, dass der Nachweis von steifen Carotiden durch Ultraschalluntersuchungen das koronare Risiko voraussagen kann, wenn auch nicht so genau wie IMT (vgl. folgende Diskussion).²³ Ebenso konnte für den Knöchel-Oberarm-Index eine Vorhersagekraft für das cardiovasculäre Risiko nachgewiesen werden. Indizes unter 0,9 lassen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vermuten. Diese ist gewöhnlich mit coronarer und cerebraler Gefäßkrankheit vergesellschaftet.

Da arterielle Steifigkeit, Pulsdruck und Knöchel-Oberarm-Index kostengünstige Möglichkeiten sind eine vorhandene Arteriosklerose zu messen, wäre es weise einen oder mehrere dieser Parameter zum traditionellen Risikomanagement dazu zu nehmen.

Endotheliale Dysfunktion ist ein früher Prozess in der Entwicklung der Arteriosklerose und assoziiert mit allen traditionellen und neu entwickelten Risikofaktoren.²⁴

Endotheliale Dysfunktion ist assoziiert mit Thrombozytenaggregation, Vasokonstriktion, Muskelzellproliferation, Monozyteneinwanderung, Thrombogenität,

Entzündung und oxidativem Stress, welches alles Komponenten der Arteriosklerose sind.

Die Endothelfunktion kann nicht-invasiv mittels hochfrequentem Ultraschall als Durchmesseränderung der Brachialarterie als Antwort auf den blutdruckmanschetten-induzierten hyperämischen Stimulus (blutfluss-vermittelte Vasodilatation) gemessen werden. Dieser Index der NO(Stickstoffmonoxid)-Verfügbarkeit hat zu beachtlichen Einsichten in die Interaktionen zwischen arteriosklerotischen Risikofaktoren und Endothelfunktion geführt. Es konnte verschiedentlich eine Korrelation mit dem Vorliegen einer kardialen Gefäßerkrankung gezeigt werden.

Messungen der blutfluss-vermittelte Vasodilatation verlangen jedoch nach großer technischer Ausstattung. Die Endothelfunktion variiert stark in Abhängigkeit von Tabakkonsum, Bewegung und Ernährungsgewohnheiten mit niedrigen Cholesterinspiegeln. Zur Zeit ist diese Messung daher, weil zu teuer, ein Werkzeug der Forschung.

Carotiden-Ultraschall...

Elektronenstrahl-CT...

Magnet Resonanz Koronarangiographie...

Zusammenfassung

Die nicht-invasive Bestimmung des kardiovaskulären Risikos ist ein wichtiger Aspekt moderner Medizin. Ständige Überwachung und Modifikation der Risikofaktoren kann die Mortalität und Morbidität dieser führenden Todesursache beträchtlich reduzieren. Über den Zugang der Framingham-Studie bieten die traditionellen Risikofaktoren eine vernünftige Strategie zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. Unter den neuen Messmethoden zur Evaluation der Verbesserung der Risikoabschätzung sind hs-CRP, arterielle Steifigkeit und der Knöchel-Oberarm-Index am besten für das Screening der Bevölkerung geeignet.