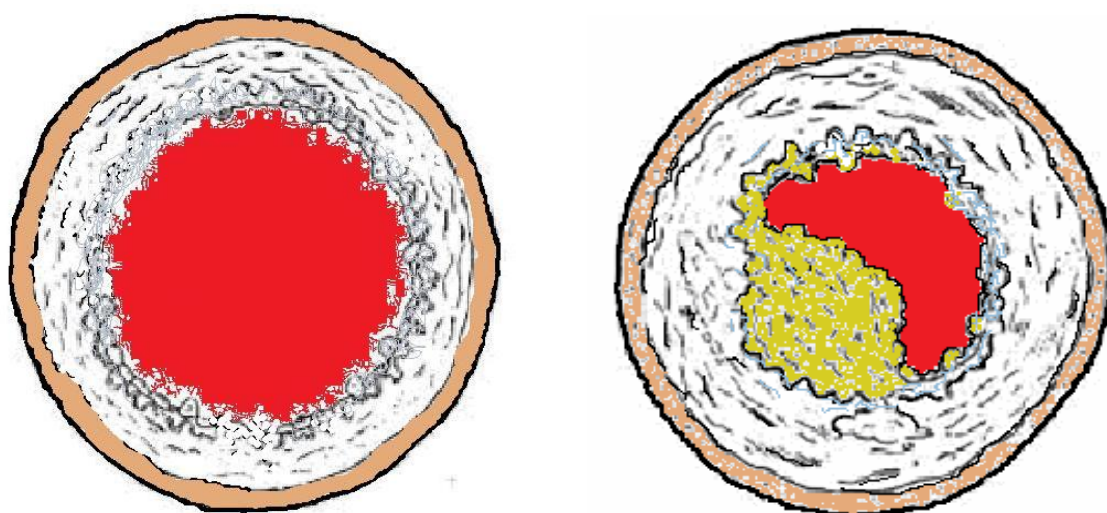


HET BEGINT IN DE WAND

Vroege opsporing van vaatziekten door 'Arterial Waveform Analysis'



Jay N. Cohn, M.D.
Professor of Medicine

University of Minnesota Medical School
Cardiovascular Division
Minneapolis, Minnesota

KORTE INHOUD

Gedurende de laatste tientallen jaren zijn er opmerkelijke vorderingen gemaakt op het gebied van preventie en behandeling van vaatziekten. Een grotere bewustwording van risicofactoren zoals roken, inactiviteit, overgewicht, diabetes, hoge bloeddruk en een hoog cholesterolgehalte hebben gezondere eetgewoonten en een meer actieve levensstijl teweeggebracht. Toch blijven vaatziekten de voornaamste doodsoorzaak in zowel Amerika als in vele andere landen.

Huidige preventieve inspanningen zijn gericht, òf op de totale bevolking (stoppen met roken, beter dieet, meer activiteit), òf gericht op hen met specifieke risicofactoren die behandeld worden (hypertensie, hoog cholesterol). De benadering naar de totale bevolking toe probeert de levensstijl te veranderen van een groot deel van de bevolking waarvan alleen maar een deel risico loopt en voordeel zou hebben van zulke veranderingen. Het zogenaamde hoge risico deel van de bevolking zal misschien wel of niet een vaatziekte krijgen. In feite, bij patiënten met een hoog cholesterol gehalte en met hypertensie krijgt minder dan 40% van hen een hartaanval. ¹ Ofschoon deze benadering klinisch gezien nuttig is kan het niet in een vroeg stadium de aanwezigheid van vaatziekten ontdekken. Vanwege de kosten, de toegepaste methodieken en andere factoren is momenteel tijdige ontdekking van vaatziekten zeldzaam.

Een geavanceerde technologie 'Arterial Waveform Analysis' (arteriële drukcurve analyse), ontwikkeld in de Universiteit van Minnesota, kan waarschijnlijk in het vroegste stadium vaatziekten ontdekken, dat wil zeggen, wanneer kleine veranderingen in de arteriële wand vroege indicaties geven van vaatziekten. ² 'Arterial waveform analysis' heeft de potentie om artsen te helpen met het identificeren van mensen die vaatziekten aan het ontwikkelen zijn zodat zij kunnen beginnen met de juiste behandeling, lang voordat er zich symptomen voordoen of klinische signalen verschijnen. ^{3 4}

BEGRIIP VAN HET PROBLEEM - WIE LOOPT ECHT RISICO?

Ziekte van de bloedvaten (vaatziekten) is elk jaar verantwoordelijk voor ongeveer de helft van alle sterfgevallen in Amerika en is de hoofdoorzaak van hartaanvallen en beroertes. Vaatziekte kan zich op vele manieren uiten: hoge bloeddruk, ziekte van de kransslagaderen, perifere vaatziekten, atherosclerose (plaque opbouw), aneurysma, beroerte, nierfalen en retinopathie (ziekte van het netvlies). Volgens de Amerikaanse Hartstichting hebben 58 miljoen Amerikanen een vorm van hart- of vaatziekte.

Hoge bloeddruk is de voornaamste cardio-vasculaire ziekte. Ziekte van de kransslagaderen treft 13,9 miljoen Amerikanen en is in dat land

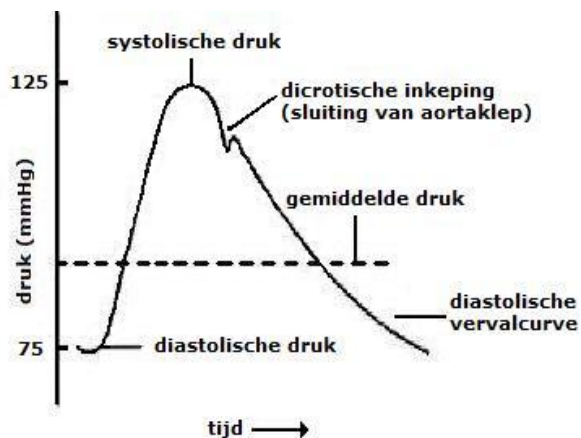
doodsoorzaak nummer een. Beroerte is doodsoorzaak nummer drie. Volgens een rapport uit 1997 van het 'National Heart, Lung and Blood Institute,' is bij ongeveer 50 miljoen volwassenen (ongeveer 28% van de volwassen bevolking in Amerika) vastgesteld dat zij lijden aan hoge bloeddruk. Hoge bloeddruk wordt gedefinieerd als zijnde een bloeddruk hoger dan 140mmHg systolische druk en/of hoger dan 90mmHg diastolische druk. Circa 75% van deze mensen worden hiervoor niet behandeld. Mensen die niet adequaat behandeld worden voor deze aandoening hebben een aanzienlijk verhoogd risico voor hart- en nierziekten en beroertes.

Volgens de 'Johns Hopkins White Papers' over hoge bloeddruk (1998), denkt men dat een extra 30 miljoen Amerikanen 'hoognormale' hoge bloeddruk hebben, dit is een bloeddruk van of net boven 130/85mmHg. Deze mensen lopen twee keer zoveel risico om hoge bloeddruk te krijgen en zij hebben een groter risico op hart- en vaatziekten dan mensen met een lage bloeddruk. ⁵

Hoge bloeddruk is vooral zorgwekkend bij oudere volwassenen omdat de hoge bloeddruk erger wordt op hogere leeftijd. Het is de doodsoorzaak van 15-20% van alle mensen boven de vijftig jaar in Amerika. ⁶ Vrouwen schijnen ook een verhoogd risico te lopen met een doodsoorzaak van 33% vanwege hartziekten en 17% vanwege beroertes. Ongeveer de helft van de vrouwen die door een beroerte getroffen waren hadden geen symptomen van cardiovasculaire ziekten. ⁷ Omdat hoge bloeddruk gemakkelijk onopgemerkt blijft, wordt het ook wel de 'sluipmoordenaar' genoemd omdat het gewoonlijk geen symptomen laat zien totdat er ernstige schade is aangericht aan het hart, nieren, hersenen of andere organen. De ernst van dit probleem wordt groter wanneer mensen ouder worden omdat diegenen met langdurige hoge bloeddruk een verhoogd risico hebben om te overlijden aan beroerte, hartaanval of nierziekte. ⁸

De eerste standaardtest om patiënten te screenen voor vasculaire ziekten is het gebruik van een bovenarm bloeddrukmeter die ontwikkeld werd rond 1890. Ofschoon deze meter wel wat informatie geeft is deze te beperkt om hiermee de aanwezigheid van bloedvatenziekten te kunnen ontdekken.

Het bloeddruk manchet wordt op de bovenarm van de patiënt aangebracht om de systolische bloeddruk te meten. Dit is de druk die veroorzaakt wordt door het samentrekken van het hart. Ook wordt de diastolische druk ofwel de laagste druk gemeten. Dit is de druk vlakvoor de volgende hartslag. De informatie die verkregen wordt is zeer variabel en wordt beïnvloed door diverse factoren zoals fysieke activiteit, stress of andere invloeden. Ook klinisch belangrijke informatie in de bloeddruk curve tussen de top (systole) en het laagste punt (diastole) wordt niet gebruikt (figuur 1).



Figuur 1 –Arterial Blood Pressure Waveform –
Systolische druk vertegenwoordigt de topdruk die bereikt wordt terwijl de diastolische druk het laagste punt vertegenwoordigt tijdens de hartcyclus.

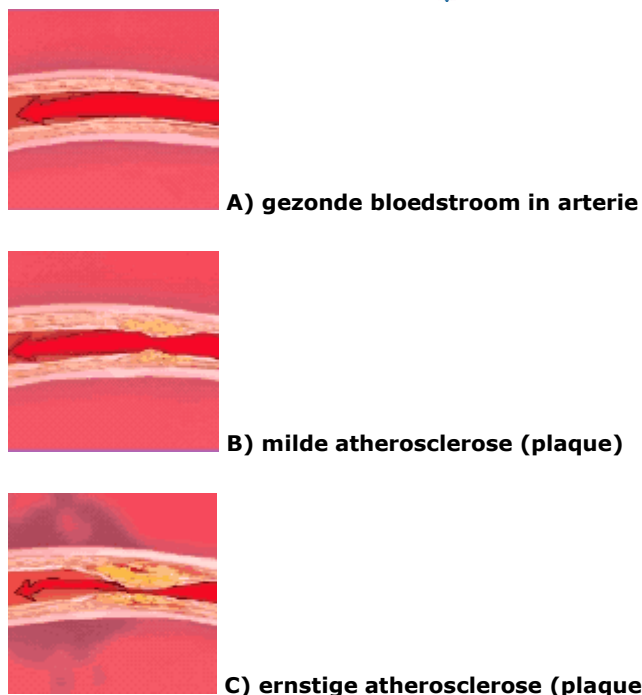
Wanneer de aorta hartklep sluit nadat het hart zijn slagvolume heeft uitgestoten, laat de afname van de bloeddruk vòòr de volgende hartslag de vorm van een golf zien. Deze vorm is afhankelijk van de stijfheid van het arteriële systeem waarin het bloed wordt gepompt. Deze klinisch waardevolle informatie die zich in deze bloeddruk curve bevindt, kan een gezondheidsspecialist veel vertellen over de mogelijke aanwezigheid van atherosclerose (de vorming van plaque en de opeenhoping van vetafzetting op de wanden van de arteriën, die de bloedstroom beïnvloedt).

Wanneer zulke informatie afwezig is dan zou bij patiënten met een of meer risicofactoren, met een behandeling voor veronderstelde cardiovasculaire ziekten begonnen kunnen worden, terwijl het heel goed mogelijk is dat vele van deze patiënten de ziekte niet hebben. Aan de andere kant kan het voorkomen dat sommige patiënten die atherosclerose aan het ontwikkelen zijn, maar geen hoge bloeddruk, geen hoog cholesterol of andere cardiovasculaire risicofactoren hebben, géén behandeling krijgen.

Als men aan de huidige preventieve maatregelen een duidelijke diagnose van vaatziekten kan toevoegen, dan heeft dit de potentie om belangrijke vorderingen te maken in de screening en diagnosering van patiënten voor arteriosclerose en atherosclerose. Daardoor kan het aantal en de hevigheid van hartaanvallen en beroertes gereduceerd worden.

HET BEGINT IN DE WAND

Hoge bloeddruk is een dodelijke ziekte die zowel grote als kleine arteriën beschadigt en leidt tot pathologische veranderingen in weefsels of organen die door deze beschadigde arteriën worden gevoed. Hoge bloeddruk versnelt ook de ontwikkeling van atherosclerose in de grote bloedvaten en in de arteriën die de hersenen, het hart, de nieren en de benen van bloed voorzien (figuur 2).



Figuur 2 –Lengtedoorsnee van een arterie
*(A) normale elastische arterie.
 (B) vroeg stadium van atherosclerose waar veranderingen in de arteriewand invloed hebben op de bloedstroom en de elasticiteit van de arterie vermindert.
 (C) gevorderd stadium van atherosclerose waar de arteriële elasticiteit verminderd is en de vorming van plaque de bloedstroom bemoeilijkt heeft.*

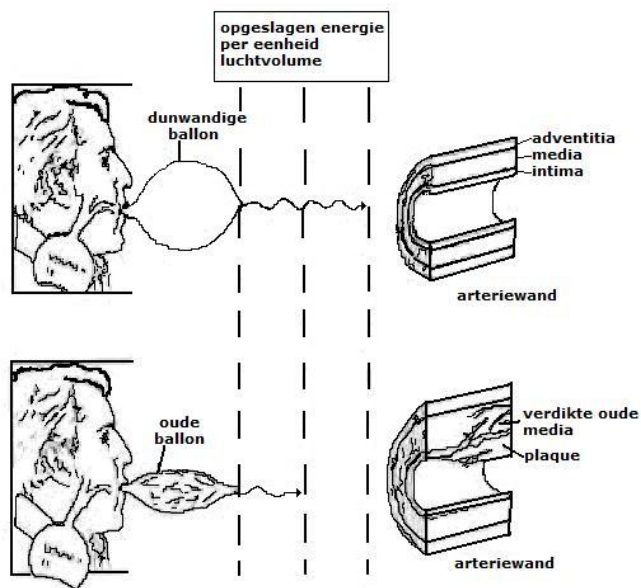
Atherosclerotische plaque kan a) hele kleine beroertes veroorzaken (kortstondige ischemische aanvallen) door verminderde bloedstroom (ischemie) naar gedeeltes van de hersenen, b) angina door gedeeltelijk afgesloten kransslagaderen, c) of pijn in de beenspieren bij het lopen als gevolg van te weinig bloedtoevoer naar de benen (perifere arteriële ziekte). Bloedstolsels die meestal voorkomen op de plaats van een atherosclerotische vernauwing, kunnen een ader totaal blokkeren en een beroerte of hartaanval veroorzaken.

De wanden van alle arteriën (groot en klein) door het hele lichaam zijn rekbaar. Zij zetten uit en trekken samen wanneer bloeddrukgolven van het hart door het lumen (de doorgangsweg van het bloed binnen de arterie wanden) gaan.

Het is deze rekbaarheid die het arteriële systeem in staat stelt op te treden als een elastisch reservoir die een gedeelte van de energie van elke samentrekking van het hart opslaat, waardoor de bloeddruk en bloedstroom gedurende de diastole gelijk blijft om lichaamsweefsels van bloed te voorzien.

Veranderingen in functie en structuur van de arteriewand gaan vooraf aan de ontwikkeling van geblokkeerde kransslagaderen en zijn een vroege indicatie van het hypergevoelige ziekteproces. 9 Veranderingen in de elasticiteit van de vaten kunnen leiden tot veranderingen in a) de gladheid van de spieren, b) de hoeveelheid soepele spiercollageen of

elastine bestanddelen van de wand, c) infiltratie van de wand door cellulaire of tussenweefsel elementen en/of veranderingen in weefselvocht van de wand (figuur 3).



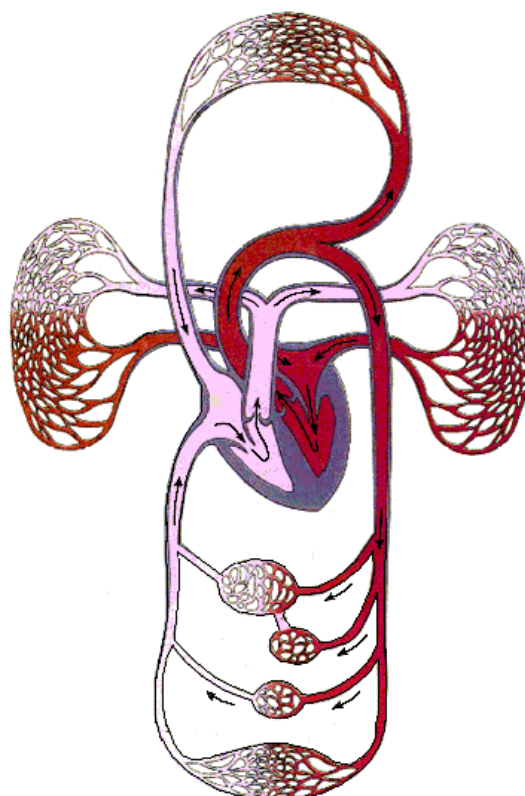
Figuur 3 – Dikte van de wand – Wanneer je dezelfde hoeveelheid lucht in twee ballonnen blaast met een ontluchtingsklep aan het andere einde, dan zal de nieuwe en soepele ballon een grotere hoeveelheid energie opslaan dan een oude eerder gebruikte ballon. Arteriewanden die 'jonger' of rekbaarder zijn, zullen eveneens een grotere hoeveelheid energie kunnen opslaan dan 'oudere' of minder rekbare arteriewanden.

De arteriewand bestaat uit drie concentrische zones genaamd de tunica intima, tunica media en tunica adventitia. De tunica intima bestaat uit het endotheel en een dunne laag van collageen en elastische vezels, verankert in de interne elastine weefsellagen. Recent onderzoek laat de belangrijke rol zien die het endotheel speelt in de ontwikkeling van bloedvaatziekten. 10 Als het endotheel wordt beschouwd als een orgaan zou het een van de grootste organen van het lichaam zijn. Uitgespreid over een platte oppervlakte zouden de endotheelcellen die de arteriën van een volwassene bekleden ongeveer een gebied van drie voetbalvelden bedekken. Het stikstofoxide (NO) gas wordt vrijgegeven door de endotheelcellen. Naar men vermoedt is ontspanning van de arteriewanden een belangrijk resultaat hiervan.

De invloed van arteriële elasticiteit of vasculaire rekbaarheid in het lichaam met betrekking tot de betrouwbaarheid van het circulatiesysteem, wordt vaak niet voldoende benadrukt. De kleinste arteriën en arteriolen zijn de plekken van de grootste hemodynamische weerstand en werken samen met de precapillaire sluitspieren om zo een wisselende weerstand te vormen die de hoeveelheid bloed die het hele lichaamsweefsel doorstroomt, controleert. Een arterieel systeem dat bestaat uit elastische buizen en eindhaltes met een hoge weerstand, vormt een hydraulisch filter. Daardoor wordt de steeds wisselende bloedstroom van het hart omgezet in een gelijkmatige stroom in de capillairen (fijnste vertakkingen van de bloedvaten).

De 'arterial waveform' wordt gevormd door een complexe interactie van het slagvolume van de linker hartkamer, de fysieke eigenschappen van het arteriële systeem en de karaktereigenschappen van het bloed in het systeem. Veranderingen in de rekbaarheid van de arteriële vaten (ofwel de elasticiteit van de bloedvaten), brengen veranderingen in het arteriële systeem tot stand die worden weergegeven in de 'arterial pressure waveform.' Deze veranderingen kunnen zichtbaar worden gemaakt door het verschil in de 'arterial pressure waveform' van een patiënt te onderzoeken vóór en na het toedienen van een farmaceutisch middel, zoals nitropurusside of nitroglycerine, welke de rekbaarheid van de vaten vermeerderd.

Gedurende de systole wordt aanvankelijk slechts het dichtstbijzijnde gedeelte van de aorta uitgerekt omdat de traagheid van het bloed de passage van het totale slagvolume naar de periferie verhindert. De radiale uitrekking van de stijgende aorta, veroorzaakt door de linker hartkameruitstoot, zet een bloeddruk golf in gang die zich voortzet door de aorta en zijn vertakkingen. Deze drukgolf beweegt met een snelheid die aanzienlijk sneller is dan de voorwaartse beweging van het bloed zelf (figuur 4).



Figuur 4 – Illustratie van het circulatiesysteem – de wanden van grote en kleine arteriën in het lichaam rekken uit en trekken samen wanneer bloeddrukgolven vanuit het hart erdoorheen gaan. Een arterieel systeem dat bestaat uit elastische buizen en eindhaltes met een hoge weerstand vormt een hydraulisch filter. Daardoor wordt de steeds wisselende productie van het hart omgezet in een gelijkmatige stroom in de capillairen (fijnste vertakkingen van bloedvaten).

De vervorming van de 'arterial waveform' komt door een vertraging in de tijd van het begin van de initiële bloeddruk stijging, het temperen van de hoogfrequente onderdelen van de hartslag en een vernauwing en verhoging van de systolische delen van de drukgolf.

In de beginfase van de diastolische druk curve, wordt een bijzonderheid die de 'dicotic notch' (dicrotische inkeping) wordt genoemd, prominenter als de golf de periferie passeert. Deze veranderingen van de curve hebben de neiging met leeftijd te verminderen wanneer de arteriën hun elasticiteit verliezen en minder flexibel worden. De vermindering van de hoogfrequente onderdelen van de arteriële golf worden grotendeels beïnvloed door de visco-elastische eigenschappen van de arteriële wanden, ofschoon het mechanisme betrokken bij het hoogtepunt van de drukgolf niet geheel begrepen wordt.

'ARTERIAL WAVEFORM ANALYSIS'

Functionele en structurele veranderingen in de arteriewand gaan vooraf aan de ontwikkeling van een hartinfarct (verstopping van de kransslagaderen) en zouden vroege indicaties kunnen zijn voor het ziekteproces dat een te hoge bloeddruk veroorzaakt¹¹ Al lang bekend is dat vermindering van de rekbaarheid van de vaten (of arteriën) een onderdeel is van het ouder worden. Dit proces vindt in een versneld tempo plaats bij mensen met een hartziekte. ¹²

Ofschoon de aorta en de grote arteriën gemakkelijk zichtbaar kunnen worden gemaakt door diverse röntgen- en andere technieken, is er tot nu toe geen methode geweest om de flexibiliteit en elasticiteit van de kleine en heel kleine arteriën van het lichaam, die door hoge bloeddruk en andere vaatziekten veranderen, aan te tonen.

Specialisten van hart- en vaatziekten besteden veel tijd om de hartfunctie te evalueren door middel van electrocardiogrammen (ECG's), ultrasone hartonderzoeken en inspanningstesten, maar zij zijn niet in staat om de functionele en structurele abnormaliteit van de arteriën, die vooraf gaat aan de laatste fase van arteriële afsluiting vast te stellen.

Klinisch onderzoek met betrekking tot 'arterial waveform analysis' vindt al sinds 1980 plaats op de 'University of Minnesota Medical School' en sinds ongeveer 1988 bij andere Amerikaanse medische onderzoekscentra.

De 'arterial waveform analysis' methode gebruikt een aangepast Windkessel model, hetgeen een bekend elektrisch analoog model is. Deze geeft de veranderingen van druk weer tijdens de diastolische fase van de cyclus van het hart in de bloedsomloop. Deze analytische methode geeft een onafhankelijk beeld weer van a) de elasticiteit of flexibiliteit van de grote arteriën die uitzetten om voor korte tijd het bloed op te slaan dat door het hart is uitgedrukt en b) de kleine en zeer kleine arteriën (arteriolen) die trillingen produceren als gevolg van de bloeddruk curve die gedurende elke hartslag ontstaat.

Door het kunnen vaststellen van de elasticiteit van het arteriële systeem zijn klinische onderzoekers in staat geweest de vermindering in arteriële elasticiteit vast te stellen bij patiënten die niet de gebruikelijke risicofactoren hadden. De vermindering in arteriële elasticiteit wijst op de vroege aanwezigheid van een vasculaire ziekte. ¹³ Verder hebben klinische onderzoeken aangetoond dat mensen met een hartinfarct, ziekte van de kransslagaderen, hoge bloeddruk en diabetes een kenmerkende vermindering van arteriële elasticiteit laten zien. ¹⁴ Al jaren van te voren blijken deze abnormale veranderingen in de aderen duidelijke signalen te zijn van een ziekte van hart- en bloedvaten en het krijgen van een hartinfarct of beroerte. Klinische onderzoekers hebben ook aangetoond dat het verminderen van elasticiteit van de kleine en de grote arteriën door ouderdom, erop duidt dat voortijdige verharding van iemands arteriën een duidelijke indicatie is van het begin van hart- en vaatziekten. ¹⁵

Er zijn al tientallen klinische onderzoeken en farmaceutische testen gedaan met gebruik van deze technologie. Hierbij ging het om meer dan 2500 studieobjecten die geresulteerd hebben in de publicatie van meer dan 30 wetenschappelijke artikelen in medische vakbladen.

REFERENTIES

- 1** 1998 Johns Hopkins White Papers, Coronary Heart Disease.
- 2** Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, Mock J: "Non-invasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease." *Hypertension* 1995; 26:503-508.
- 3** McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN: "Age related Abnormalities in Arterial Compliance Identified by Pressure Contour Analysis." Presented at meeting in Paris entitled, "Structure and Function of Large Arteries," Jan. 23-24, 1998.
- 4** Cohn JN, Finkelstein SN: "Abnormalities of Vascular Compliance in Hypertension Aging and Heart Failure." *Journal of Hypertension*; 1992; Vol. 10 (suppl. 6): S61-S64.
- 5** The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (the JNC-6 report) sponsored by the National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health, Nov. 1997.
- 6** Johns Hopkins White Papers, Hypertension, 1998.
- 7** Premen, AJ. Report from National Institutes of Health, "Research Recommendations for Cardiovascular Aging Research," *JAGS* 44:1114-1117, 1996.
- 8** Johns Hopkins White Papers, Hypertension, 1998.
- 9** Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, and Cohn, JN. "Vascular Compliance and Cardiovascular Disease: A Risk Factor or a Marker?" *American Journal of Hypertension*, 10 (10): 1175-1189, Oct. 1997.
- 10** McVeigh GE, Bank AJ and Cohn JN. "Vascular Compliance" A Chapter in James T. Willerson, M.D. and Jay N. Cohn, M.D; Eds. *Cardiovascular Medicine* Churchill Livingstone Inc. (New York), November 1995, pp. 1212-1227.
- 11** Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, and Cohn, JN. "Vascular Compliance and Cardiovascular Disease: A Risk Factor or a Marker?" *American Journal of Hypertension*, 10 (10): 1175-1189, Oct. 1997.
- 12** McVeigh GE, Bank AJ and Cohn JN. "Vascular Compliance" A Chapter in James T. Willerson, M.D. and Jay N. Cohn, M.D; Eds. *Cardiovascular Medicine* Churchill Livingstone Inc. (New York), November 1995, pp. 1212-1227.
- 13** Cohn JN, Finkelstein SM, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, and Mock J. "Non-Invasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease." *Hypertension* 26 (3): 503-508, Sept. 1995.
- 14** McVeigh GE, Bank AJ and Cohn JN. "Vascular Compliance" A Chapter in James T. Willerson, M.D. and Jay N. Cohn, M.D; Eds. *Cardiovascular Medicine* Churchill Livingstone Inc. (New York), November 1995, pp. 1212-1227.
- 15** Premen, AJ. Report from National Institutes of Health, "Research Recommendations for Cardiovascular Aging Research," *JAGS* 44:1114-1117, 1996.