



KARSTIVHED og ÅREFORKALKNING **- i teori og praksis**

Nanna B. Johansen, Kristian N. Hvidt, Esben Laugesen, Lene Boesby,
Louise Lundby-Christensen, Helle S. Bosselmann, Marie Frimodt-Møller, Niels Wiinberg

På vegne af Arbejdsgruppen for Karstivhed
Dansk Hypertensionsselskab

Forord

Måling af centrale arteriers elasticitet, centralt blodtryk og carotis intima media tykkelse som udtryk for subklinisk organskade vinder større og større udbredelse i det danske kardiovaskulære forskningsmiljø. På trods af dette, er metoderne mangeartede, og vi mangler stadig evidens for anvendelsen af disse markører til risikostratificering af patienter, såvel som behandlingsindikation og behandlingsmål i klinikken. Formålet med denne rapport er derfor at introducere viden om nogle af disciplinerne til interesserede forskere og klinikere, og dermed lette indføringen i feltet for forskere in spe. Således håber vi, at metoderne til vurdering af subklinisk organskade bliver mere ensartede, således at evidens for subklinisk organskade som surrogatmarkør for kardiovaskulære events på længere sigt kan tilvejebringes, og at evidensen for anvendelse af centralt systolisk blodtryk og aortas elasticitet som indikation og behandlingsmål kan leveres og vurderes. God læselyst!

Gentofte d. 21.11.2012
Nanna Borup Johansen

Arbejdsgruppens sammensætning

Denne rapport er skrevet af personer, der klinisk eller epidemiologisk beskæftiger sig med karstivhedsforskning:

Læge, PhD studerende Nanna Borup Johansen,
Steno Diabetes Center, Gentofte

Læge, PhD studerende Kristian Nebelin Hvidt
Kardiologisk Afsnit, Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus

Læge, PhD studerende Esben Laugesen
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitets Hospital

Læge, PhD Lene Boesby
Kardiologisk-Endokrinologisk-Nefrologisk afdeling, Hillerød Sygehus

Læge, PhD Louise Lundby-Christensen
Pædiatrisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Læge, PhD studerende Helle S. Bosselmann
Kardiologisk Afdeling, Hillerød Sygehus

Læge, PhD Marie Frimodt-Møller
Nefrologisk Klinik, Rigshospitalet

Overlæge Niels Wiinberg
Klinisk Fysiologisk Afdeling, Frederiksberg hospital

Rapporten er gennemset, kommenteret og godkendt af
bestyrelsen i Dansk Hypertensionsselskab

Indholdsfortegnelse

1	INTRODUKTION	4
2	DEFINITIONER: ARTERIOSKLEROSE OG ATHEROSKLEROSE	5
2.1	ARTERIOSKLEROSE	5
2.2	ATHEROSKLEROSE	5
3	PATOFYSIOLOGISKE KONSEKVENSER AF ARTERIOSKLEROSE OG ATHEROSKLEROSE	5
3.1	CENTRALT OG PERIFERT BLODTRYK	5
3.2	ATHEROSKLEROSE – PLAQUE-RUPTUR OG THROMBEDANNELSE	6
4	METODER	6
4.1	PULSBØLGEHASTIGHED OG CENTRALT BLODTRYK	6
4.2	COMPLIANCE	6
4.3	CAROTIS INTIMA-MEDIA TYKKELSE (CAROTIS IMT)	6
5	PRAKTISK HÅNDTERING AF MÅLINGERNE	7
5.1	PULSBØLGEHASTIGHED	7
5.1.1	Arterier	7
5.1.2	Apparaturer	7
5.1.3	Undersøgelsesforhold	7
5.1.4	Tid- og afstandsmåling	7
5.1.5	Antal målinger	7
5.1.6	Dataanalyse	8
5.2	CENTRALT BLODTRYK OG AUGMENTATIONSINDEX	8
5.2.1	Arterier	8
5.2.2	Kalibrering	8
5.2.3	Apparaturer	8
5.2.4	Undersøgelsesforhold	8
5.2.5	Antal målinger	8
5.2.6	Dataanalyse	9
5.3	DISTENSIBILITET	9
5.4	CAROTIS INTIMA MEDIA TYKKELSE	9
5.4.1	Generelt	9
5.4.2	Apparatur	9
5.4.3	Undersøgelsen	10
6	REPRODUCERBARHED	10
6.1	PULSBØLGEHASTIGHED OG AUGMENTATIONSINDEX	10
6.1.1	Reproducerbarhedsstudier	10
6.1.2	Reproducerbarhed af pulsbølgehastighed og augmentationsindex	10
6.1.3	Operatørafhængighed af målinger af centralt blodtryk	10
6.1.4	Operator Index	10
6.1.5	Konklusion	11
6.1.6	Anbefalinger	11
6.2	CAROTIS INTIMA MEDIA TYKKELSE	11
7	ANVENDELIGHED I KLINIKKEN	11
7.1	PULSBØLGEHASTIGHED	11
7.2	CENTRALT BLODTRYK	12
7.3	CAROTIS INTIMA MEDIA TYKKELSE	12
7.4	RISIKOSTRATIFICERING	12
8	MEDIKAMENTEL BEHANDLING	12
8.1	KARSTIVHED – REVERS REMODELLERING	12
8.1.1	Antihypertensiva	12
8.1.2	Hormonerstatning	13
8.1.3	Lipidsænkende behandling	13
8.1.4	Antiinflammatorisk behandling	13

8.1.5	<i>AGE-breakers</i>	13
8.1.6	<i>Antidiabetika</i>	13
8.1.7	<i>Sammenfatning – medikamentel behandling</i>	13
9	SÆRLIGE BEFOLKNINGSGRUPPER	13
9.1	BØRN OG UNGE	13
9.1.1	<i>Baggrund</i>	13
9.1.2	<i>Pulsbølgehastighed</i>	14
9.1.3	<i>Augmentationsindex og centralt blodtryk</i>	14
9.1.4	<i>Sammenfatning – børn og unge</i>	14
9.2	PATIENTER MED SYSTOLISK HJERTESVIGT	14
9.2.1	<i>Baggrund</i>	14
9.2.2	<i>Aortas pulsølgehastighed, centralt blodtryk og augmentationsindex</i>	14
9.2.3	<i>Anbefaling ved måling på patienter med hjertesvigt</i>	15
10	KONKLUSION	15
11	REFERENCER	16
12	FORKORTELSER	20

KARSTIVHED og ÅREFORKALKNING - i teori og praksis

Arbejdsgruppen for Karstivhed, Dansk Hypertensionsselskab

Nanna B. Johansen, Kristian N. Hvidt, Esben Laugesen, Lene Boesby, Louise Lundby-Christensen,
Helle S. Bosselmann, Marie Frimodt-Møller, Niels Wiinberg

1 Introduktion

Hypertension og atherosklerose er nogle af de vigtigste årsager til kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Den kliniske kardiovaskulære risikostratificering baseres blandt andet på brachialt blodtryk. Gennem de seneste år har en række studier imidlertid vist, at non-invasive estimater fra kroppens centrale arterielle kredsløb, herunder centrale blodtryksparametre og central arteriel stivhed (i det følgende benævnt karstivhed), kan bidrage med øget information om personers kardiovaskulære risikoprofil udover, hvad der kan udledes fra et almindeligt brachialt blodtryk¹⁻¹⁴. Atherosklerose-graden kan ligeledes estimeres non-invasivt med ultralydsbaserede undersøgelser af tunica intima og tunica medias tykkelse (IMT) i arteria (a.) carotis.

Øget karstivhed og carotis IMT er associeret med forøget risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet – såvel i den generelle befolkning som hos personer med hypertension, diabetes og/eller nyresygdom¹⁻¹⁴. Denne association er uafhængig af andre kendte kardiovaskulære risikofaktorer såsom blodtryk, plasma-lipider og body mass index (BMI). Hverken karstivhed eller carotis IMT anvendes endnu i den kliniske hverdag til risikostratificering af patienter, men European Society of Hypertension har anbefalet, at man ved risikostratificeringen af patienter med hypertension bør inkludere mål for både karstivhed og carotis IMT¹⁵. Aktuelt er der dog ikke konsensus om metoden til vurdering af karstivhed og carotis IMT, hvorfor disse metoder fortsat kun anvendes i forskningsøjemed. I kliniske studier bliver karstivhed og carotis IMT bl.a. anvendt som markører for subklinisk organskade og intermediære endepunkter for kardiovaskulær sygdom, eftersom studier med kardiovaskulære hændelser som endepunkter ofte kræver meget lang interventions- og opfølgningstid og/eller store populationer for at få styrke nok til at undersøge effekten af en given intervention. Markørerne har dog deres begrænsninger i denne henseende, hvilket diskuteres nærmere i denne rapport.

De tre almindeligt anerkendte krav til en surrogat-markør er^{16, 17}:

1. ”Efficiency”: Metoden skal være let anvendelig og gerne non-invasiv. Ændringer i markøren skal forudgå ændringer i den sygdom, den er markør for, således at forsøg kan laves med færre forsøgspersoner samt kortere interventions- og opfølgningstid.
2. ”Linkage”: Relationen mellem markøren og den sygdom, den er markør for, skal påvises ud fra epidemiologiske og kliniske forsøg samt kunne forstås ud fra et patofysiologisk perspektiv.
3. ”Congruency”: Der skal påvises en forskel i markøren blandt personer henholdsvis med og uden etableret sygdom. I interventionsstudier med forventede effekter på sygdomsprogression skal der kunne påvises en effekt på markøren. Derudover skal der i interventionsstudier kunne påvises parallelle effekter på henholdsvis markøren og den sygdom, den er markør for.

I Danmark måles karstivhed og carotis IMT i et stigende omfang i kliniske studier, men selv i et forholdsvis lille land som Danmark, er metoderne ikke ensartede. Vi beskriver derfor nogle af de metoder, der kan anvendes til vurdering af karstivhed (carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), augmentations-index (AIx), distensibilitet), centralt blodtryk og atherosklerose (carotis IMT). Reproducerbarheden af metoderne og evidensen for farmakologisk behandling af disse kardiovaskulære indices gennemgås ligeledes.

2 Definitioner: Arteriosklerose og Atherosklerose

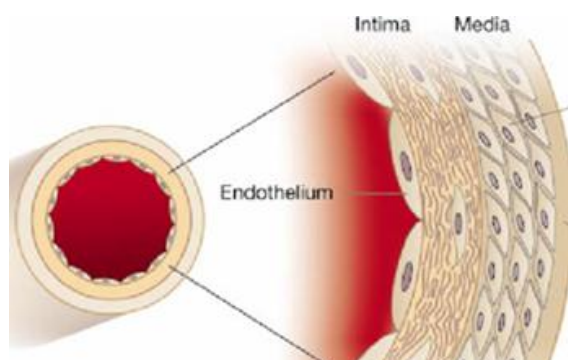
Begrebsmæssigt bør skelnes mellem karstivhed (arteriosklerose) og åreforkalkning (atherosklerose), eftersom de patofysiologiske mekanismer er forskellige.

2.1 Arteriosklerose

Arteriernes stivhed er betinget af komponenterne i væggen og deres form. Overordnet set udgøres den bevægelige del af karvæggen af elastin, mens det stive materiale består af kollagen. Arteriosklerose skyldes primært forandringer i arteriernes tunica media som følge af aldring eller sygdom, herunder diabetes, kronisk nyresygdom, hypertension og inflammatoriske lidelser. Patofysiologien er multifaktoriel og ikke fuldt belyst, men øget kollagen/elastin ratio i karvæggen, low-grade inflammation, påvirkning af reaktive oxygen species og krydsbindinger mellem elastiske komponenter som følge af aflejring af Advanced Glycation End-products (AGE) indgår i de patofysiologiske processer. Derudover stimulerer forhøjet blodtryk og pulsation karvæggene til vækst¹⁸. Et kronisk forhøjet blodtryk vil derfor bl.a. føre til øget ekstracellulær matrix, som gør karrene stivere. Derudover bidrager karrenes glatte muskelceller ved hjælp af muskeltonus til karstivheden. Det er primært i de elastiske arterier, såsom aorta og a. carotis, at denne remodellering finder sted, mens muskulære arterier, såsom a. brachialis og a. femoralis oftest ikke afficeres af denne remodellering.

2.2 Atherosklerose

Atherosklerose afficerer primært tunica intima og er karakteriseret ved lokaliserede forandringer med makrofaginfiltration, lipidakkumulering, calcifikation samt fibrose i tunica intima og deraf følgende fortykkelse af tunica intima (Figur 1).



Figur 1

Skitse af tværskåret arterie. Karvæggen består af tre lag adskilt af elastiske membraner; inderst mod lumen ses tunica intima, herefter tunica media og yderst adventitia.

Kilde: N. Wiinberg

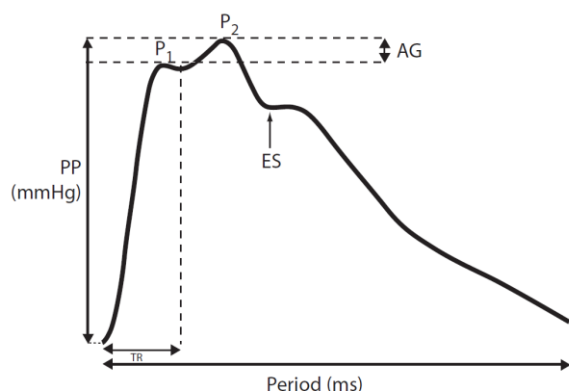
3 Patofysiologiske konsekvenser af arteriosklerose og atherosklerose

3.1 Centralt og perifert blodtryk

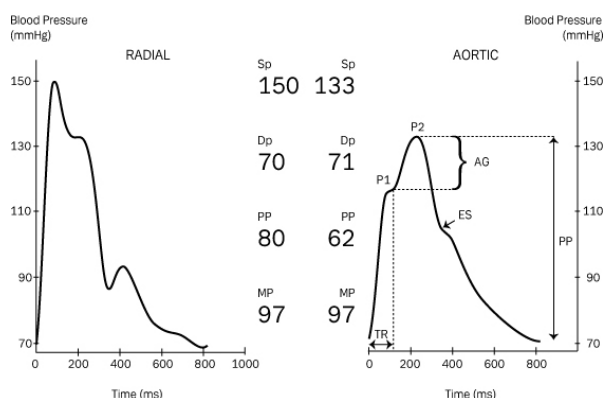
Ved hver systole genereres en pulsølge (trykølge) som udbredes fra aortaroden ud gennem arterietræet. Tilbagerettede pulsølger opstår ved refleksion af den fremadrettede pulsølge, når modstanden i to segmenter af arterietræet ikke er ens (såkaldt impedans-mismatch), dvs. ved arterietræets forgreninger samt når modstanden i karvæggen ændres som følge af strukturelle ændringer. Eksempler på strukturelle ændringer i karvæggen er reduceret lumen, overgange mellem elastiske og muskulære arterier samt ved atherosklerotiske foci. De forskelligartede (amplitude og intensitet) tilbagerettede pulsølger summerer til en effektiv tilbagerettet pulsølge, der er af betydning for både det centrale og det perifere blodtryk.

Den effektive tilbagerettede pulsølge ankommer på et givent tidspunkt i hjertecyklus. Hos personer med elastiske kar og dermed lav pulsølgehastighed, ankommer den reflekterede øølge i den diastoliske fase og sikrer et sufficient diastolisk perfusionstryk af hjertet via koronarkarrene. Når aorta bliver stivere forøges pulsølgehastigheden, hvilket medfører en tidligere refleksion af den fremadgående pulsølge med en tilsvarende forøget hastighed af den reflekterede pulsølge, der således vil ankomme i systolen og resultere i et øget centralt systolisk blodtryk (SBP) og reduceret diastolisk perfusionstryk. Resultatet er et øget kardielt afterload og reduceret perfusion af koronarkarrene med heraf øget risiko for iskæmi. Bidraget til det systoliske tryk fra den reflekterede øølge kaldes augmentationstryk og forholdet mellem augmentationstrykket og pulstrykket (PP, forskellen mellem systolisk og diastolisk tryk) er defineret som AIx (Figur 2 og 3).

Når en fremadrettet pulsølge udbredes gennem arterietræet fra de centrale til de perifere kar, adderes effekten af de talrige reflekterede pulsølger, hvilket desuden vil afspejles i et stigende SBP i de perifere kar sammenlignet med de centrale kar (amplifikations-effekt). Det brachiale blodtryk, der måles ved almindeligt blodtryk i klinikken, er således forskelligt fra det centrale blodtryk som hjertet pumper imod. Endvidere har forskellige typer antihypertensiva forskellig effekt på det centrale blodtryk på trods af ens effekt på det perifere blodtryk¹⁹. To patienter med ens brachialt blodtryk kan derfor have et forskelligt centralt blodtryk.



Figur 2
 PP=Pulstryk, P₁ = Første systoliske toppunkt, P₂ = Andet systoliske toppunkt, AG = Augmentationstryk, ES=slutning på systolen, TR=tiden til start af den reflekterede puls. Kilde: M. Frimodt-Møller



Figur 3
 Pulsbølgeanalyse hos en 52-årig kvinde med diabetisk nefropati. Venstre kurve er pulsølgen målt på a. radialis og dertil hørende blodtryksparametre. Højre kurve er pulsølgen estimeret i aorta ascendens og dertil hørende blodtryksparametre. Aortas pulsølge består af systolen inklusiv to tops (P₁ og P₂) og diastolen delt af et lille hak, som markerer slutning af systolen. P₁ er genereret af venstre ventriklens udsving og P₂ af den reflekterede bølge. Forskellen mellem P₁ og P₂ er augmentationstrykket (AG). Augmentationsindex er defineret som forholdet mellem augmentationstrykket og pulstrykket (PP), udtrykt i procent. SP = systolisk blodtryk, DP = diastolisk blodtryk, MP = gennemsnitligt blodtryk. Kilde: M. Frimodt-Møller

3.2 Atherosklerose – plaque-ruptur og thrombedannelse

Den væsentligste kardiovaskulære risiko ved atherosklerose er de ustabile plaques, som øger risikoen for plaque-ruptur med efterfølgende trombedannelse. Derudover forsnævres karrenes lumen som følge af atherosklerose, og dermed øges risikoen for iskæmi. Ydermere bidrager atherosklerose til at øge karrenes stivhed med ovenfor nævnte følgevirkninger, men atherosklerose er ikke en forudsætning for forøget karstivhed.

4 Metoder

4.1 Pulsbølg hastighed og centralt blodtryk

Karstivhed kan estimeres med forskellige modaliteter. Non-invasiv måling af pulsølgehastigheden i aorta, den såkaldte cfPWV, betragtes som den mest valide non-invasive metode til vurdering af karstivhed²⁰. Den opgives i m/s. Jo stivere arterie, desto højere cfPWV. Udover cfPWV kan den centrale pulsølges karakteristika estimeres og give supplerende information om patientens hæmodynamiske tilstand. De hyppigst anvendte mål er centralt blodtryk og centralt AIx.

4.2 Compliance

En anden metode til vurdering af arteriernes elasticitet er at måle arteriens eftergivlighed – compliance. Jo mere eftergivelig arterien er, desto større compliance. Compliance opgives klassisk som volumenændring pr. trykændring (ml/mmHg). Eftersom compliance er størst i de store arterier og er større hos mænd end hos kvinder, kan det derfor være hensigtsmæssigt at anvende den relative compliance, der benævnes distensibilitet (forholdet mellem compliance og arterievolumen).

4.3 Carotis intima-media tykkelse (Carotis IMT)

Carotis IMT er et mål for den kombinerede tykkelse af tunica intima og tunica media i a. carotis, som udgør de to inderste lag i arterievæggen (Figur 1). Måling af carotis IMT er en etableret og hyppigt anvendt markør for forekomst af atherosklerose, hvor en øget carotis IMT er forbundet med en øget risiko for hjertekarsygdom.

Bestemmelse af carotis IMT er en non-invasiv, billig og let anvendelig metode og praktisk talt uden risiko for patienten. Ændring i carotis IMT som følge af progression af atherosklerose kan forstås ud fra et patofysiologisk perspektiv ved eksempelvis akkumulation af lipider og makrofaginfiltration i karvæggen, der medfører en øget carotis IMT. Derudover korrelerer carotis IMT godt med klinisk etableret kardiovaskulær sygdom samt med Framingham Risk Score^{11-14, 21} og kliniske forsøg med f.eks. statiner, antihypertensiva, acetylsalicylsyre og antidiabetika har påvist nedsat progressionshastighed af carotis IMT²²⁻²⁸. Med hensyn til sidste krav om påvisning af parallelle effekter på henholdsvis markør (carotis IMT) og sygdom (kardiovaskulær sygdom) i interventionsstudier, er et internationalt samarbejde blevet realiseret (PROG-IMT projektet)²⁹, hvor de nødvendige store mængder rådata er blevet indsamlet. Resultaterne fra studiet er netop publiceret, og en ændring i carotis IMT var ikke associeret med kardiovaskulære hændelser³⁰,

dvs. at dette studie ikke kunne bekræfte carotis IMT som surrogatmarkør for kardiovaskulær sygdom.

5 Praktisk håndtering af målingerne

5.1 Pulsbølgehastighed

5.1.1 Arterier

Ved cfPWV måles pulsølgehastigheden i de centrale arterier (aorta, a. carotis og a. femoralis) og bliver således et mål for karstivheden i primært elastiske arterier, hvorimod pulsølgehastighed målt fra a. carotis til a. radialis er et mål for stivheden af både muskulære og elastiske arterier. De følgende anbefalinger følger en nylig europæisk konsensusrapport om måling af cfPWV³¹.

5.1.2 Apparaturer

En række systemer til måling af cfPWV er kommercielt tilgængelige. De enkelte systemer kræver forskellige input inden målingerne kan foretages, og ikke alle nedenstående anvisninger er derfor relevante for alle apparaturer. De mest anvendte systemer i Europa er SphygmoCor® (Atcor Medical, Sydney, Australien), Complior Analyse® (Alam Medical, Paris, Frankrig), Medexpert Arteriograph™ TL2 (Tensiomed Ltd, Budapest, Ungarn) og Pulsepen (Diatecne, Milano, Italien). Disse apparater anvender alle applanationstonometri til identificering af pulsølgen i arterien. Magnetisk Resonans (MR) billedteknik og echo-tracking anvendes i stigende omfang også til måling af pulsølgehastighed.

5.1.3 Undersøgelserforhold

Det er vigtigt at undersøgelsesforholdene standardiseres, så målinger på flere individer kan sammenlignes. Følgende anbefales:

- Patienten bør ikke ryge, spise eller indtage koffeinholdige drikke 3 timer før undersøgelsen.
- Målingerne foretages i et stille lokale med stabil behagelig temperatur.
- Undersøgelserne foretages med patienten liggende efter mindst 10 minutters hvile.
- Benene må ikke ligge over kors.
- Højresidige målinger anbefales.
- Patienten må ikke tale eller sove under undersøgelsen.
- Data bør indhentes over minimum en respiratorisk cyklus (dvs. minimum 5-6 sekunder).
- Foretag minimum to målinger – se ”Hvor mange målinger” herunder.
- Brachialt blodtryk måles på højre arm efter 10 minutters hvile. Overarmens omkreds måles og en blodtryksmanchet af rette størrelse anvendes. Der måles mindst to blodtryk. Hvis blodtrykkene afviger mere end 5 mmHg fra

hinanden foretages flere målinger. Gennemsnittet af de to sidste målinger anvendes³².

- Gentagne målinger bør foretages på samme tidspunkt på dagen.

Måling af cfPWV bør ikke foretages ved kardiell arythmi og er frarådet ved udtalt carotis stenose af frygt for plaque ruptur.

5.1.4 Tid- og afstandsmåling

Ved beregning af cfPWV divideres tilbagelagt afstand med transittid (pulsølgehastighed = afstand/tid). Transittid beregnes som tidsforsinkelsen mellem pulsølgens ankomst til a. carotis og a. femoralis. Tidsforsinkelsen kan beregnes enten direkte på samme pulsølge eller indirekte som transittiden fra R-takken på et simultant optaget EKG til a. femoralis minus R-takken på EKG'et til a. carotis. Pulsølgens ankomst til arterierne detekteres med en tryktransducer (applanationstonometri). ”Foden” af pulsølgen kan bestemmes ved forskellige algoritmer, hvoraf den mest anvendte er ”intersecting tangent”³³. Man skal være opmærksom på den valgte algoritme, når studier sammenlignes, eftersom den anvendte algoritme har indflydelse på pulsølgehastigheden.

Pulsølgens tilbagelagte afstand i aorta anbefales beregnet som den direkte afstand mellem a. carotis og a. femoralis multipliceret med 0,8³¹. Denne afstand har vist sig at stemme bedst overens med afstanden målt ved brug af MR-scanning. Der er dog adskillige studier, der har anvendt andre afstandsmål, eksempelvis differencen mellem afstanden fra incisura jugularis til a. femoralis og afstanden fra incisura jugularis til a. carotis. Den direkte afstand kan måles med målebånd eller skydelære. Anvendes målebånd er det vigtigt, at afstanden måles som en ret linje. Er dette ikke muligt eksempelvis pga. svær fedme bør en skydelære anvendes (Figur 4).



Figur 4
Afstanden mellem incisura jugularis og a. femoralis måles med skydelære.
Kilde N. B. Johansen

5.1.5 Antal målinger

Det anbefales at foretage mindst to målinger. Hvis forskellen mellem de to er $>0,5$ m/s, foretages en tredje måling. cfPWV angives da som medianen af de tre målinger. Standarddeviationen (SD) på de enkelte målinger bør generelt ligge $< 6\%$. Derudover bør

forholdet mellem standard error of the mean (SEM) på cfPWV og cPWV (SEM/cfPWV) ligge under 10%. 10-20% kan være fysiologisk, og ved SEM/cfPWV > 20% bør målingen kasseres³⁴.

5.1.6 Dataanalyse

I den statistiske analyse er det vigtigt at inkludere både middel-arterietrykket (MAP) – enten det af apparatet målte eller det udregnede og hjertefrekvens, eftersom disse parametre har en funktionel effekt på karstivheden³⁵. Baggrunden herfor er, at arterierne ved et højt blodtryk er distenderede, hvorved de elastiske fibre bliver maksimalt udspændte, og stivheden af arterierne herved øges. Ved høj hjertefrekvens udspændes og afslappes de elastiske fibre med høj frekvens, hvilket funktionelt medfører forøget karstivhed.

Eftersom den af pulsølgen tilbagelagte afstand overestimeres hos personer med abdominal fedme, er det vigtigt at justere for enten taljeomfang eller BMI i den statistiske analyse.

5.2 Centralt blodtryk og Augmentationsindex

5.2.1 Arterier

Vurdering af centrale trykforhold, herunder centralt blodtryk og AIx, skal ideelt set foretages på centrale arterier, dvs. aorta ascendens eller a. carotis. Til non-invasiv estimering af centrale trykforhold kan applanationstonometri udføres på a. carotis og a. radialis. Oftest anvendes a. radialis frem for a. carotis pga. en større sandsynlighed for stabile trykkurver, idet arterien kan fikseres mod den underliggende knogle³⁵. Det centrale blodtryk beregnes da med en overføringsfunktion (også kaldet ”general transfer function”), som er indbygget i apparatet. Måling på a. carotis har den teoretiske fordel, at karret er anatomisk tæt på kroppens centrale kar, så den trykkurve og det blodtryk, der måles i a. carotis antages at være det samme som i aorta ascendens. Der anvendes således ingen overføringsfunktion ved a. carotis målinger. Der er nyere apparater, som via en konventionel brachial blodtryksmanchet kan identificere brachiale trykkurver - den såkaldte P2 (pulstop 2 på den arterielle kurve) - og herfra estimere centralt blodtryk både som enkeltstående målinger samt som døgnblodtryk³⁶⁻³⁸. Herudover findes en ny og simplere metode, ”N-point moving average”, der tillige anvender applanationstonometri på a. radialis, men ikke benytter en kompliceret overføringsfunktion. Denne metode ser ud til at give lige så gode resultater som SphygmoCor³⁹, og både enkeltstående blodtryk og døgnblodtryk kan estimeres.

5.2.2 Kalibrering

Ved applanationstonometri anvendes en tryktransducer, der måler arteriekarrets transmural tryk. Før det transmural tryk kan fortolkes, skal det kalibreres ud

fra et kendt blodtryk. Eftersom PP øges gennem arterietræet (amplifikationseffekt), skal de radiale og carotide trykkurver principielt kalibreres for deres respektive blodtryk. Altså bør en non-invasiv trykkurve kalibreres for blodtrykket målt på det arterielle niveau, hvor pulsølgeanalysen er foretaget. Der er dog endnu ingen kommercielt tilgængelige apparater, som kan give et validt estimat for hverken det radiale eller carotide blodtryk. Derfor anvendes brachialt blodtryk målt med en konventionel blodtryksmanchet oftest til kalibrering af de non-invasive trykkurver. Der bør anvendes et valideret og godkendt blodtryksapparat.

5.2.3 Apparaturer

Flere forskellige apparater til pulsølgeanalyse er på markedet: SphygmoCor® (Atcor Medical, Sydney, Australien), Complior Analyse® (Alam Medical, Paris, Frankrig), Medexpert Arteriograph™ TL2 (Tensiomed Ltd, Budapest, Ungarn), Pulsepen (Diatecne, Milano, Italien) og BPro® (Healthstats, Singapore).

5.2.4 Undersøelsesforhold

Som for pulsølgehastighed er det vigtigt at undersøelsesforholdene standardiseres. Herudover anbefales følgende:

- Brachialt blodtryk måles på højre arm efter 10 minutters hvile. Overarmens omkreds måles og en blodtryksmanchet af rette størrelse anvendes. Der måles mindst to blodtryk. Hvis blodtrykkene afviger mere end 5 mmHg fra hinanden foretages flere målinger. Gennemsnittet af de to sidste målinger anvendes³².
- Data bør indhentes over minimum en respiratorisk cyklus (dvs. minimum 5-6 sekunder).
- Foretag minimum to målinger – se afsnit 5.2.5 ”Antal målinger” herunder.
- Gentagne målinger bør foretages på samme tidspunkt på dagen.

5.2.5 Antal målinger

Antallet af målinger, der bør foretages, afhænger af kvaliteten af den enkelte måling. Kun målinger af høj kvalitet skal anvendes. SphygmoCor leverer en kvalitetskontrol i form af et ”Operator Index”, der beregnes ud fra forskellige parametre på trykkurven (systolisk og diastolisk variation, peak amplitude og hjertefrekvens). Operator Index anbefales at være over 80 og gerne højere. Det er imidlertid velkendt, at selv med et Operator Index på 90-100 kan der være stor variation i de estimerede værdier for centrale hæmodynamiske parametre.

Et studie har undersøgt, om der er forskel i reproducerbarheden ved anvendelsen af gennemsnittet af to målinger frem for resultatet af en enkelt måling⁴⁰. Studiet viste en marginal bedre reproducerbarhed af centralt SBP, centralt PP samt AIx ved anvendelse af gennemsnittet af to målinger.

5.2.6 Dataanalyse

Ved analyse af data fra pulsølgeanalysen er det vigtigt at tage højde for hjertefrekvensen, eftersom den reflekterede pulsølge vil ankomme i systolen frem for i diastolen ved en høj hjertefrekvens og dermed medføre et øget bidrag til centralt SBP^{35, 41}. SphygmoCor har en indbygget funktion, hvor pulsølgeanalysen standardiseres til en hjertefrekvens på 75 slag pr. minut. Referencepopulationen til denne standardisering består af 3975 raske mænd og kvinder (dvs. uden hypertension, diabetes, tidligere hjertesygdom, nyr sygdom, forhøjet kolesterol eller farmakologisk behandling af nogen art) i alderen 20-80 år med en gennemsnitshøjde på 1,68m (SD: 0,1) og gennemsnitsvægt på 74 kg (SD: 14,7)⁴². Det fremgår ikke, hvilke værdier for blodtryk og hjertefrekvens i denne raske population, der ligger til grund for den korrigerede værdi. Vi anbefaler derfor at anvende de rå tal og derefter korrigerer for patientens hjertefrekvens under undersøgelsen i den statistiske analyse. Hvis man ønsker at sammenligne sine resultater med andre studier, kan det være nødvendigt at bruge den korrigerede værdi, men man skal være opmærksom på fejlkilden.

5.3 Distensibilitet

Distensibiliteten kan måles på a. carotis communis ved hjælp af ultralyd. Både for- og bagvæg skal være synlige i billedet. En videosekvens af arterien optages, og ved hjælp af et software-program måles bevægelsen af arteriens væg, hvorved distensibiliteten beregnes. Beregningen kræver, at man har målt et samtidigt blodtryk og derfor kender PP, som forårsager bevægelsen. Når man kender tykkelsen af tunica intima og media samt vægbevægelsen, kan man beregne materialekonstanten (Young's modulus) af tunica intima og media. Når karbevægelsen skal måles, skal persistansen slås fra på ultralydsmaskinen. Persistansen laver en udglatning over flere billeder, så de bliver pænere at se på, men tidsopløsningen i billedet mistes.

5.4 Carotis intima media tykkelse

5.4.1 Generelt

Carotis IMT måles oftest på a. carotis communis på det distale stykke, hvor for- og bagvæg stadig er parallelle. Dette sted ligger ca. 10 mm under bulbus og 20 mm under bifurkaturen (Figur 5 og 6). Der måles altid på den bageste væg af arterien, da måling på forvæggen ikke giver pålidelige resultater (Figur 5 og 6).

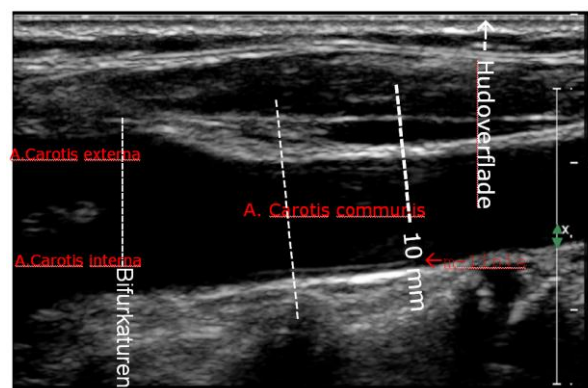
5.4.2 Apparat

Målingen foretages med et ultralydsapparat forsynet med en lineær transducer med en frekvens mellem 7 og 14 Mhz. De fleste ultralydsapparater kan anvendes til formålet, men det er vigtigt, at billedet kan zoomes meget op. Der er i reglen to zoom funktioner på ultralydsapparaterne; den ene zoomer opløsningen med

op og den anden zoomer kun på det færdige billede og øger således ikke opløsningen. Arterien skannes i længdesnit og når intima-linjen (M-linjen) på både for- og bagvæg kan ses, er man lige i midten af arterien. Fokus af ultralydsstrålen bør lægges ved bagvæggen og kompressionen på apparatet bør være så lav, at lumen fremtræder næsten sort og M-linjen stadig klart ses.



Figur 5
Skanning af a. carotis communis udføres i længdesnit.
Kilde: N. Wiinberg



Figur 6
Ca. 10 mm af karrets bagvæg ("farwall") skannes proksimalt for bifurkaturen. På ultralydsbilledet skal CCAs forløb tydeligt fremgå og M-linjen ses.
Kilde: N. Wiinberg

Billeder bør lagres elektronisk og opmåles efterfølgende med det software, som ligger i de fleste nyere maskiner eller med et eksternt softwareprogram på en computer. Opløsningen af ultralyd er begrænset af bølgelængden i væv, som for en ultralydsstråle på 10 Mhz ligger på 155 μm . Ved at udføre gentagne målinger af det samme område kan opløsningsevnen øges til omkring 10-15 μm . Opmålingen bør ikke foretages med de indbyggede markører i ultralyds-maskinen, da man kun måler i et punkt og herved mister opløsningsevne. Målingen bør foretages over et 5-15 mm langt stykke af arterien, hvis det er muligt. Herved vil softwaren kunne lave mellem 50 og 150 gentagne målinger af intima-media tykkelsen. Der findes dedikerede ultralydsapparater på markedet, som kan lave disse målinger "in real time" under skanningen.

5.4.3 Undersøgelsen

Målingen foretages med patienten liggende og med operatøren siddende enten ved siden af patienten eller ved hovedgærdet⁴³. Der bør gemmes to billeder af hver arterie for at sikre, at man altid har mindst et brugbart billede til opmålingen. Det tilstræbes at måle arterien på et sted uden synlige plaques. Hvis der er hårde plaques i arterien, ses de som hvide ansamlinger i karvæggen, som giver skygger ned i billedet. De bløde plaques ses ofte kun som defekter i farve-flowet ved brug af colour-doppler. Blandede plaques fremtræder hyppigere end bløde plaques og ses også som defekter i farve-flowet, men med øget intensitet af plaquet.

6 Reproducerbarhed

6.1 Pulsbølgehastighed og augmentationsindex

Et af de hyppigst anvendte apparater til måling af puls bølgehastighed og central hæmodynamik er SphygmoCor, og det er dette apparat, der refereres til i dette afsnit.

6.1.1 Reproducerbarhedsstudier

En søgning på www.pubmed.com med søgekriterierne "sphygmoCor AND (reproducibility or repeatability)" resulterede i 31 artikler. Artiklerne blev gennemgået med henblik på, om det primære formål var at undersøge reproducerbarheden af målinger foretaget med SphygmoCor (intra- og/eller interobservatørvariabilitet og/eller dag-til-dag variabilitet) og om reproducerbarheden blev angivet som den gennemsnitlige forskel inkl. "limits of agreement" (LoA). Dette resulterede i 9 artikler. Gennemgang af referencerne resulterede i yderligere inklusion af 3 artikler (Tabel 1). LoA er et 95% prædiktionsinterval for forskellen mellem to målinger på den samme person, men på to forskellige tidspunkter eller med to forskellige observatører. LoA udregnes som den gennemsnitlige forskel plus/minus to gange spredningen på forskellene, og angives som et interval målt i m/s⁴⁴. Det er vigtigt at vurdere prædiktionsintervallet ud fra en klinisk betragtning.

6.1.2 Reproducerbarhed af puls bølgehastighed og augmentationsindex

Som det fremgår af Tabel 1, er der tale om relativt små reproducerbarhedsstudier, ligesom reproducerbarheden af alle parametre (AIx, centralt SBP, centralt PP, cfPWV) ikke blev undersøgt i alle studierne. Ligeledes fremgår det, at der er forskel på undersøgelsespopulationerne. Dog tyder det ikke på, at reproducerbarheden afhænger af, hvor syge patienterne er – dvs. hvor stive karrene er.

For måling af centralt SBP og centralt PP, kunne det godt tyde på, at målingerne er operatørafhængige eftersom størrelsesordenen af LoA i de fleste af studierne er større for interobservatørstudierne i

forhold til intraobservatørstudierne. For cfPWV er LoA af samme størrelsesorden, hvilket indikerer, at cfPWV ikke er operatørafhængig. Det er imidlertid vigtigt at understrege, at operatørerne i alle ovennævnte studier har modtaget en for studiet ensartet oplæring i udførelse af målingerne forud for gennemførelse af studiet.

Det kunne indikere, at variationen mellem målinger (både for cfPWV og centralt blodtryk) bliver mindre, hvis man anvender gennemsnittet af to målinger frem for resultatet af en enkelt måling^{40, 45, 46} (Tabel 1, note a og b).

Som det fremgår af Tabel 1 kan forskellen på to målinger variere fra 4,8 til 37,6 % for AIx, 3,6 til 31,6 mmHg for centralt SBP, 4,2 til 27,2 mmHg for centralt PP og 2,6 til 6,2 m/s cfPWV. Det kan synes som stor variation mellem to målinger, men hvis man sammenligner denne variation med variationer på brachiale blodtryksmålinger, er de i samme størrelsesorden⁴⁷. Det er også værd at bemærke, at trykkurven justeres for brachialt blodtryk, hvilket betyder, at reproducerbarheden af det centrale blodtryk er afhængig af præcisionen af det brachiale blodtryk.

6.1.3 Operatørafhængighed af målinger af centralt blodtryk

Som det fremgår af Tabel 1 er interobservatørvariationen i samme størrelsesorden som intraobservatørvariationen for estimering af cfPWV^{40, 48, 49}, hvorimod variationen er større for centralt blodtryk^{48, 50}. Dette skyldes formentlig metoden, hvormed cfPWV og centralt blodtryk estimeres. Ved estimering af cfPWV er det vigtigste punkt på trykkurven en sikker identifikation af begyndelsen af trykkurven. Måling af centrale blodtryksparametre kræver i modsætning til cfPWV en særdeles god fremstilling af trykkurven (stor amplitude, lille variation i systoliske og diastoliske parametre samt hjertefrekvens). Samtidig er det en forudsætning for at kunne sammenligne målingerne, at trykkurverne er ensartede. Således er måling af centrale blodtryksparametre i højere grad operatør afhængige. Som en konsekvens heraf er målinger af centrale blodtryksparametre derfor i høj grad afhængige af den træning, som operatøren har modtaget forud for målingerne, hvorfor det anbefales at standardisere denne træning med henblik på i højere grad at sikre sammenligneligheden af data fra forskellige studier.

6.1.4 Operator Index

Eftersom der kan være stor variation i estimerede værdier for centralt blodtryk ved et Operator Index på 90-100, er det således vigtigt at understrege, at højt Operator Index ikke er ensbetydende med reproducerbare målinger. Højt Operator Index er ensbetydende med, at der ved en enkelt måling (målt over eksempelvis 10 sekunder) ikke forekom store udsving i systolen og diastolen, peak amplitude og hjertefrekvens).

6.1.5 Konklusion

Sammenfattende kan det konkluderes at reproducerbarheden af målinger af central hæmodynamik og pulsølgehastighed med SphygmoCor generelt synes god. Der er dog en forholdsvis stor variation, hvilket betyder, at metoderne med rimelighed kan anvendes på populationsniveau, men resultater skal vurderes med varsomhed på individuelt niveau.

6.1.6 anbefalinger

Anbefalingerne fra denne arbejdsgruppe med henblik på at sikre reproducerbare og pålidelige resultater er derfor at:

- Sikre oplæring af operatører forud for påbegyndelse af studier. Dvs. at personer, der skal udføre målinger af central hæmodynamik og pulsølgehastighed ved brug af applanationstonometri, bør gennemgå et solidt standardiseret træningsprogram førend studiemålinger foretages.
- Gennemføre reproducerbarhedsstudie forud for påbegyndelse af målinger i studie
 - Træningsprogrammet bør afsluttes med gennemførelse af et mini-reproducerbarhedsstudie, for at sikre at operatørens målinger er sammenlignelige. Reproducerbarhedsstudiet bør inkludere forsøgspersoner fra studiepopulationen.
 - Såfremt et studie gør brug af flere observatører bør det sikres, at også interobservatørvariationen er lav, så de forskellige operatørers målinger er sammenlignelige.
 - Intra- og interobservatørvariation bør rapporteres i skriftlige arbejder, dog blot intraobservatørvariation, hvis samme undersøger foretager alle målinger.
- Overholde gældende anbefalinger for standardiserede undersøgelsesforhold samt følge anbefalinger for rapportering af metode
 - Her tænkes især på at overholde undersøgelsesforhold skitseret i Expert Consensus on Arterial Stiffness²⁰ og McDonald's Blood Flow in Arteries⁵¹
 - Det er vigtigt i alle skriftlige arbejder at angive, hvilken metodologi og hvilket apparat, der er anvendt til måling af cfPWV og central hæmodynamik, da ikke alle metoders og apparaters resultater er direkte sammenlignelige

6.2 Carotis intima media tykkelse

Der er lavet flere undersøgelser af reproducerbarheden af carotis IMT. De tre største kilder til metodevariation er:

- Dag-til-dag-variation

- Sonografør-variation (måden hvorpå selve skanningen bliver udført)
- Analyse-variation (måden hvorpå analysen af skanningen bliver udført).

Der er for nylig gennemført et reproducerbarhedsstudie, hvor man undersøgte ovennævnte tre kilder til variation blandt 30 personer hhv. med og uden type 2 diabetes. Alle forsøgspartagere blev skannet på to forskellige dage med maksimum to ugers interval. Hver gang blev de skannet af to forskellige sonografører, og alle skanninger blev herefter analyseret fire gange (to gange af to forskellige aflæsere)⁵². Resultaterne blev opgjort som LoA og viste, at den største variation ved bestemmelse af den gennemsnitlige carotis IMT i a. carotis communis lå i dag-til-dag-variationen (LoA: -0,13;0,18 mm for personer med diabetes; -0,09;0,18mm for personer uden diabetes) samt sonografør-variationen (LoA: -0,18;0,13 mm for personer med diabetes; -0,12;0,10 mm for personer uden diabetes). Man fandt kun en meget lille analyse-variation (LoA: -0,05;0,07 mm for personer med diabetes; -0,04;0,05 mm for personer uden diabetes). Dette svarer til en variationskoefficient på mellem 8 og 10 % for sonografør og dag til dag variation, mens den var på mellem 3 og 4 % for analysevariationen.

Fra ovenstående studie konkluderes, at måling af carotis IMT i a. carotis communis kan bestemmes med god og sammenlignelig reproducerbarhed blandt personer både med og uden type 2 diabetes. Disse resultater støtter anvendelsen af carotis IMT i kliniske forsøg også med type 2 diabetes patienter og antyder, at antallet af patienter, der er nødvendige for at detektere en given forskel, vil være den samme uanset om populationen har type 2 diabetes eller ej. Andre studier har ligeledes vist god reproducerbarhed af carotis IMT⁵³⁻⁵⁵.

7 Anvendelighed i klinikken

7.1 Pulsølgehastighed

Metoden til vurdering af pulsølgehastighed har været tilgængelig i mere end 10 år, men metoden er fortsat ikke standardiseret, hvilket er en af grundene til, at pulsølgehastighed ikke anvendes i klinikken. Dvs. algoritmen til bestemmelsen af pulsølgens "fod" varierer, og der er fortsat ikke konsensus om, hvorledes pulsølgens tilbagelagte afstand i aorta skal måles. Dette er af afgørende betydning for størrelsesordenen af pulsølgehastighed, og dermed også for de værdier for pulsølgehastighed, som antages at være udtryk for forøget karstivhed og dermed forhøjet kardiovaskulær risiko. Der er flere studier, der har forsøgt at angive referenceværdier og normalværdier for pulsølgehastighed^{56, 57}, og senest er det blevet besluttet, at pulsølgehastighed over 10 m/s er forhøjet³¹ – forudsat at den tilbagelagte afstand svarer til den direkte afstand fra a. carotis til a. femoralis multipliseret med 0,8. Der

mangler vi fortsat evidens for, at en sænkning af pulsølge hastighed reducerer kardiovaskulær morbiditet.

I forskningsmæssig sammenhæng er estimering af pulsølge hastighed dog meget anvendelig. Det kan anvendes som markør for subklinisk organskade til vurdering af effekten af en given intervention⁵⁸⁻⁶⁰ samt i større befolkningsstudier^{9, 61}.

7.2 Centralt blodtryk

Anvendelse af centralt blodtryk i klinikken har fortsat ikke vundet indpas, hvilket også her skyldes, at metoderne varierer, og at der ikke eksisterer cut-off værdier for højt versus normalt centralt blodtryk. Denne grænse er selvfølgelig arbitrær, men som for brachialt blodtryk, er der nødt til at være en grænse for, hvornår behandling skal iværksættes. Men eftersom der fortsat mangler evidens for, at en reduktion i centralt blodtryk også reducerer kardiovaskulær morbiditet, kan man derfor ikke benytte centralt blodtryk som behandlingsindikation og behandlingsmål i klinikken. Et dansk studie har lavet referenceværdier for AIx⁶², men vi mangler fortsat reference- og normalværdier for centralt SBP. I den kardiovaskulære risikostratificering af patienter er der ikke entydig evidens for, at centralt blodtryk har en højere prognostisk værdi end brachialt blodtryk⁶³.

Den forskningsmæssige anvendelse af centralt blodtryk er yderst relevant til vurdering af forskellige antihypertensivas effekt på centralt versus brachialt blodtryk¹⁹. Men når resultater fra studier sammenlignes, skal man være opmærksom på den metode, der har været anvendt til estimering af centralt blodtryk.

7.3 Carotis intima media tykkelse

Måling af carotis IMT er stadig ikke implementeret i klinikken. Dette skyldes formentlig bl.a., at man har afventet resultatet af et stort internationalt studie (PROG-IMT projektet), der undersøgte sammenhængen mellem ændringer i carotis IMT og kardiovaskulære hændelser²⁹. Resultaterne fra studiet er netop blevet publiceret og kunne ikke påvise en sådan sammenhæng³⁰.

Anvendelse af carotis IMT til risikostratificering af patienter er dog stadig relevant, og carotis IMT har bred forskningsmæssig anvendelse. Der foreligger nu normalmaterialer fra Korea og Sydamerika^{64, 65}. Materialet fra Korea omfatter ca. 1800 personer mellem 40 og 70 år. Generelt findes højere værdier blandt mænd samt ved stigende alder (0,55 mm til 0,66 mm for henholdsvis 40 og 70 årige mænd; 0,48 mm til 0,63 mm for henholdsvis 40- og 70-årige kvinder). Materialet fra Sydamerika omfatter ca. 3000 personer mellem 25 og 64 år og finder nogenlunde ens værdier for mænd og kvinder varierende mellem 0,60 og 0,72 mm for henholdsvis 25 og 64 årige. Der er generel enighed om at en carotis IMT over 0,90 mm bør betragtes som patologisk uanset alder¹⁵.

7.4 Risikostratificering

Der er kun få studier, som har lavet en direkte sammenligning af aPWV og carotis IMT med hensyn til kardiovaskulær risikostratificering, og resultaterne er ikke entydige^{66, 67}. Man kan derfor endnu ikke udtale sig om, hvilken markør, der har den stærkeste prædiktive værdi med hensyn til kardiovaskulær sygdom. Eftersom markørerne afspejler forskellige patofysiologiske mekanismer kan man forestille sig at markørerne har en additiv effekt i risikostratificeringen. Dette spørgsmål må fremtidige studier besvare.

8 Medikamentel behandling

8.1 Karstivhed – revers remodellering

Farmakologisk remodellering af arteriel stivhed omfatter i denne rapport revers remodellering af allerede stive arterier. Farmakas indflydelse på remodellering med nedsat arteriel compliance til følge beskrives ikke.

Remodellering er dels hæmodynamisk betinget og dels betinget af hæmodynamisk uafhængige strukturelle ændringer, ligesom revers remodellering er et resultat af sådanne ændringer. Eftersom blodtrykket har en funktionel effekt på karstivhed, vil en akut reduktion i blodtryk også medføre en akut reduktion af karstivhed. Derudover vil hæmodynamiske ændringer medføre nedsat arteriel stivhed indenfor uger, mens strukturelle ændringer kan ses efter 6-12 måneders behandling¹⁸. Det er vigtigt ved måling af forventet effekt af 'anti-karstivheds behandling' at gøre sig klart, hvilket kargebet og hvilken type arterie, man undersøger remodelleringen af. Det kan være svært at skelne mellem farmaka, som kun ændrer den muskulære tonus, og egentlige strukturelle ændringer; således kan nitroglycerin og andre nitrogenoxid-donorer ændre arteriernes stivhed indenfor få minutter. Der er vist effekt af behandling på cfPWV og ændret modellering af modstandskar in vitro⁶⁸⁻⁷³. Effekten på kardiovaskulære hændelser er undersøgt ved cfPWV og evidensen for en bedre prognose ved mindre stive kar stammer fra ændringen i cfPWV hos terminalt nyresyge⁷⁰. Hvorvidt nedsættelse af den arterielle stivhed gavner overlevelsen og nedsætter antallet af kardiovaskulære hændelser hos andre patientgrupper, er ikke endeligt afklaret^{18, 74}.

Det er vigtigt at holde sig for øje, at der kan opstå risiko for ruptur af atherosklerotiske plaques, såfremt det stabiliserende omgivende fibrotiske væv reduceres. Denne risiko er ikke evalueret i studier¹⁸.

8.1.1 Antihypertensiva

Medicinsk behandling, der har vist sig at have indflydelse på karstivheden, falder i forskellige grupper. Antihypertensiv terapi har indflydelse på såvel den hæmodynamisk betingede modellering som den strukturelle. Et observationsstudie blandt patienter med hypertension fandt efter 5 års opfølgning, at cfPWV faldt ved vedvarende behandling, uafhængigt

af lægemiddeltypen⁶⁸. Samtidigt faldt også det centrale blodtryk i større grad end det brachiale. Justering for blodtryksfaldet forklarede ikke hele forskellen i cfPWV, hvorfor det tolkes som resultat af remodelering i kombination med reduktion i blodtryk.

Ved blokade af renin-angiotensinsystemet (RAS-blokade) med angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi), angiotensin receptor blokker (ARB) og aldosteronreceptorblokkade er der fundet nedsat arteriel stivhed, dels medieret af blodtryksnænkningen og dels af den antifibrotiske effekt. Effekten kommer til udtryk, både ved reduktion af cfPWV og ved reduktion af det centrale blodtryk^{19, 69, 73, 75}. Øvrige antihypertensiva er calcium blokkere, som ved deres vasodilatation nedsætter den arterielle stivhed^{18, 76}. Vasodilaterende betablokkere^{18, 71} har samme effekt, mens ikke-vasodilaterende betablokkere ikke har indflydelse på karstivheden^{18, 76}. Diuretika har ikke vist effekt på remodeleringen^{18, 76}.

8.1.2 Hormonerstatning

Hormonerstatning i form af østrogen har været diskuteret, men der er ingen konsensus om en karbeskyttende virkning af denne behandling¹⁸.

8.1.3 Lipidsænkende behandling

Lipidsænkende midler i form af statiner har ikke entydigt haft effekt på den arterielle stivhed i form af reduktion af cfPWV¹⁸. Dog er der en overvægt af studier, som peger i retning af en fordelagtig effekt af statinbehandling på karstivhed især i forbindelse med carotis IMT^{23, 24}. Et lille studie med overvægtige patienter har vist en reduktion i cfPWV med statinbehandling, uden at oplyse om korrektion for fald i blodtryk⁷⁷, mens to andre studier understregede en effekt af statin ved samtidig tilstedeværelse af inflammation^{78, 79}. Derudover har et enkelt studie vist, at den aldersrelaterede øgning i karstivhed blev reduceret ved statinbehandling⁵¹.

8.1.4 Antiinflammatorisk behandling

Inflammation er associeret med øget karstivhed og anti-inflammatoriske lægemidler er vist at kunne reducere karstivheden, især anti-TNF α , men dette er ikke entydigt^{18, 80}. NSAID er ikke undersøgt med henblik på karstivhed, men har en effekt på carotis IMT²⁶.

8.1.5 AGE-breakers

En del af den øgede arterielle stivhed hos diabetikere skyldes effekten af AGE. Det er et resultat af non-enzymatisk glykering af proteiner som etablerer krydsbindinger mellem kollagen fibre og dermed øger karvæggens stivhed^{18, 80}. Det er vigtigt med flere angrebspunkter og en god glykæmisk kontrol hos diabetikere. Et tillæg til behandling ud over RAS-blokade kunne være AGE-breakers. Der er vist en blodtryks-uafhængig nedsættelse af cfPWV hos patienter med diabetes behandlet med alagebrium

chlorid i et fase 3 studie¹⁸. Dog er et af alagebrium-studierne blevet stoppet pga. bivirkninger.

8.1.6 Antidiabetika

Antidiabetika som metformin og glitazoner er vist at nedsætte karstivheden hos diabetikere, men sikkerhedsprofilen på lægemidlerne tillader ikke dosering i størrelsesordener, der har indvirkning på karstivheden¹⁸. Der er dog flere studier som har vist en effekt på carotis IMT⁸¹⁻⁸³. Derudover har et dansk studie vist, at personer med diabetes identificeret ved screening, som blev behandlet intensivt med både farmakologisk og non-farmakologisk behandling, havde lavere karstivhed efter seks års behandling sammenlignet med diabetikere, som modtog behandling i henhold til nationale retningslinjer. Denne forskel var uafhængig af det brachiale blodtryk. Der var derimod ingen forskel på de centrale blodtryksparametre mellem de to grupper⁵⁸.

8.1.7 Sammenfatning – medikamentel behandling

Overordnet set er optimal behandling af forhøjet blodtryk en væsentlig faktor for reduktion af arteriel stivhed. Behandlingsvalget anbefales at være RAS-blokade, og bedst evidens er der for ACEi. Den endelige evidens for en gavnlig effekt af at reducere karstivheden vurderet ved cfPWV og AIx på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet samt al morbiditet mangler fortsat. Både statiner og visse antidiabetika har en gavnlig effekt på atherosklerosebyrden, men der er endnu ikke evidens for, at den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet reduceres, når carotis IMT reduceres.

9 Særlige befolkningsgrupper

9.1 Børn og unge

9.1.1 Baggrund

Den atherosklerotiske proces starter allerede i barndommen⁸⁴. I forlængelse heraf vides, at et ungt individs vægt og blodtryksprofil epidemiologisk set følger dette fra barndommen ind i voksenlivet, et fænomen der kaldes tracking^{85, 86}. Således vil et overvægtigt barn med forhøjet blodtryk være i risiko for at vokse sig til en u hensigtsmæssig kardiovaskulær risikoprofil i voksenlivet. Studier af børn og unges kardiovaskulære risiko adskiller sig fra studier på voksne ved ikke at have hårde endepunkter, såsom akut myokardie infarkt, apopleksi eller død. Der er altså behov for surrogat mål – markører for subklinisk organskade – der kan give et estimat for det unge individs kardiovaskulære risiko^{84, 87}. Vækst og pubertet er tillige forhold, der gør sig gældende, når børn og unge studeres. Den seneste europæiske behandlingsvejledning af hypertension for voksne beskriver adskillige mål for subklinisk organskade, herunder bl.a. cfPWV, der kan anvendes til individuel risikostratificering¹⁵. Behandlingsvejled-

ningen for børn og unge anbefaler måling af carotis IMT, men betoner ikke andre vaskulære undersøgelser⁸⁷. Der er dog forskellige metoder til at studere subklinisk organskade hos børn, groft inddelt i invasive og non-invasive metoder, hvor sidstnævnte af åbenlyse etiske årsager er mest udbredt⁸⁴. I det følgende beskrives kort to non-invasive metoder, som i litteraturen overvejende er beskrevet ved case-kontrol studier hos forskellige børne- og ungdoms-patientpopulationer.

9.1.2 Pulsbølgehastighed

Måling af cfPWV er hos voksne den mest valide non-invasive metode til vurdering af central karstivhed, og krav til denne undersøgelse er grundigt beskrevet^{20, 31}. Samme konsensus eksisterer ikke for børn og unge, men de undersøges overvejende på samme måde. Den regionale opdeling af arterietræet er vigtig at holde sig for øje. Eksempelvis er overvægtige børn vist at have forhøjet cfPWV i et studie⁸⁸, men nedsat brachial puls bølgehastighed i et andet⁸⁹. Ligesom der eksisterer referenceområder for børn og unges konsultations- og døgnblodtryk^{90, 91}, er der publiceret normalområder for raske børn og teenagers puls bølgehastighed, hvilket er en af forudsætningerne for evt. klinisk anvendelse⁹².

9.1.3 Augmentationsindex og centralt blodtryk

Der er ikke i samme omfang publiceret studier med AIx som hovedfokus, og ofte beskrives AIx alene uden angivelse af cfPWV, som ellers anbefales i konsensusrapporten for voksne²⁰. Børn og unge har generelt en flad central blodtrykskurve med lavt eller negativt AIx. Hos nyfødte derimod er aortas tryk kurve tilsvarende den, som ses hos ældre voksne individer, dvs. spids med højt AIx. Denne paradokse situation forklares ved en kort kropslængde, der gør at puls bølge refleksionen sker tidligere og ikke som ved en stiv aorta og en deraf hurtigere cfPWV⁵¹. Der er metodologiske forhold, som udfordrer anvendelsen af perifer non-invasiv måling af centralt blodtryk, bl.a. at overføringsfunktionerne indlagt i software-programmerne, er valideret på voksne, men ikke på børn. Der eksisterer invasive undersøgelser af centralt blodtryk på børnekardiologiske patienter, men ingen invasive undersøgelser på raske individer. American Heart Association argumenterer i denne sammenhæng, at grundet den lave sandsynlighed for valideringsstudier på pædiatriske populationer er 'precision' vigtigere end 'accuracy' (validiteten), når forskelle skal afdækkes mellem grupper af patienter eller mellem arterielle områder⁸⁴.

9.1.4 Sammenfatning – børn og unge

Behovet for forskning i børn og unges centrale hæmodynamik er vigtig og forstærket af, at vi befinder os i en tid med global fedmeepidemi blandt børn og unge. Overvægt har tæt relation til forhøjet blodtryk, og begge tilstande er underlagt tracking med dertil

hørende øget risiko for fremtidig morbiditet og belastning af sundhedssystemet.

9.2 Patienter med systolisk hjertesvigt

9.2.1 Baggrund

Hjertesvigtspatienter er kendetegnet ved flere faktorer, som teoretisk påvirker både karstivhed samt måling og vurdering af cfPWV, centralt blodtryk og AIx. Blandt hjertesvigtspatienter er ca. 80% diagnosticeret med manifest karsygdom i form af iskæmisk hjertesygdom, en mindre andel har forud for deres hjertesvigt, været kendt med hypertension og ca. 20% har diabetes⁹³. Relevansen af et mål for karstivhed hos hjertesvigtspatienter er derfor ikke som risikomarkør, men snarere til beskrivelse og sammenligning af subgrupper i populationen.

Blandt hjertesvigtspatienterne har ca. 30% atrieflimmer og en mindre gruppe har andre former for rytmeforstyrrelser, såsom hyppige ekstrasystoler eller intermitterende pacerytme, hvilket umuliggør måling af cfPWV og centralt blodtryk⁹³. Herudover er der en del overvægtige, og en mindre del har udtalt a. femoralis- eller carotis-stenose eller aorta aneurismer, hvilket bidrager til svære eller upræcise målinger. Den medicinske behandling består blandt andet af betablokkere, som sænker pulsen og dermed cfPWV⁹⁴ og ACEi, som sænker cfPWV og centralt blodtryk.

Den nedsatte venstresidige pumpefunktion fører til ændringer i den centrale hæmodynamik, og hvorvidt den generelle overføringsfunktion er valid til estimering af centralt blodtryk hos hjertesvigtspatienter er endnu ikke bekræftet ved invasive studier⁹⁴. Ikke desto mindre vil en non-invasiv metode til estimering af særligt centrale blodtryk og AIx have stort potentiale som guide ved vurdering optimal medicinsk behandling hos hjertesvigtspatienter⁹⁴.

9.2.2 Aortas puls bølgehastighed, centralt blodtryk og augmentationsindex

De foreliggende studier med måling af cfPWV og centralt blodtryk på hjertesvigtspatienter med nedsat systolisk pumpefunktion (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) under 45% er få og små (N=25, 28, 135)⁹⁴⁻⁹⁶. Det største studie viser, at både cfPWV falder med nedsat LVEF, særligt ved LVEF under 30%, og AIx reduceres med faldende LVEF og Ejection Duration⁹⁶. Dette bekræftes af et mindre studie, hvori hjertesvigtspatienter sammenlignes med raske kontroller, og man finder, at cfPWV falder med aftagende LVEF. Det procentvis største fald i cfPWV findes hos patienter med LVEF under 20%⁹⁴. Det mindste studie finder næsten ingen forskelle mellem kontroller og hjertesvigtspatienter, men bør grundet meget få patienter ikke betragtes som værende konklusivt⁹⁵.

9.2.3 Anbefaling ved måling på patienter med hjertesvigt

Det er endnu for tidligt at fastlægge guidelines for brug af cfPWV og centralt blodtryk hos hjertesvigtspatienter. Der er først og fremmest brug for invasive studier, som evaluerer brugen af den generelle overføringsfunktion hos hjertesvigtspatienter og dermed AIx og centralt blodtryk. Ved brug af cfPWV og AIx som mål for karstivhed hos hjertesvigtspatienter, er kun patienter med samme LVEF sammenlignelige, og det anbefales derfor at justere for LVEF eller kun at sammenligne grupper med ens LVEF. Yderligere studier skal fastlægge normalområder for cfPWV, centralt SBP og AIx hos hjertesvigtspatienter. Relevansen af målingerne for hjertesvigtspatienter ventes at være eksplorative ved studier af grundlæggende patofysiologi, justering af medicin med henblik på optimal afterload-reduktion samt evt. tillæg af fremtidige farmaka for at nedbryde fibrose i karvæg og myokardium.

10 Konklusion

Viden om arteriernes mekaniske og strukturelle forhold bidrager til en bedre forståelse af kardiovaskulær sygdom, herunder forhøjet blodtryk. En viden der forhåbentlig kan omsættes til at nedbringe dødelighed pga. kardiovaskulær lidelse. Karstivhedsforskning er et felt med øget fokus, og der publiceres til stadighed arbejder indenfor området. Vi anbefaler en forskningsmæssig og ikke generel klinisk anvendelse, idet der fortsat er metodologiske forhold, der indskrænker brugen af karstivhed, centralt blodtryk og carotis IMT. Vi har beskrevet den nuværende viden og overvejelser omkring anvendelsen af de enkelte målemetoder indenfor feltet og håber, at denne rapport har bidraget til, at læseren har fået en god indføring i karstivhed som en sundhedsvidenskabelig disciplin.

11 Referencer

- (1) 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(18):2434-9.
- (2) Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39(1):10-5.
- (3) 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(16):2085-90.
- (4) 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(5):1236-41.
- (5) Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203-6.
- (6) Mattace-Raso FU, van-der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113(5):657-63.
- (7) Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121(4):505-11.
- (8) Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111(25):3384-90.
- (9) Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113(5):664-70.
- (10) London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38(3):434-8.
- (11) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432-7.
- (12) Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151(5):478-87.
- (13) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
- (14) Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes care* 2000;23(9):1310-5.
- (15) Mancia G, De-Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
- (16) Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M. Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43(3):235-44.
- (17) Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2005 March 10;6(1):3.
- (18) Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs* 2011;71(13):1689-701.
- (19) Williams B, Lacy PS, Thom SM 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(9):1213-25.
- (20) Laurent S, Cockcroft J, Van-Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588-605.
- (21) Touboul PJ, Labreuche J, Vicaut E, Amarenco P, on behalf of the GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005;36(8):1741-5.
- (22) Bots ML, Palmer MK, Dogan S et al. Intensive lipid lowering may reduce progression of carotid atherosclerosis within 12 months of treatment: the METEOR study. *J Intern Med* 2009;265(6):698-707.
- (23) Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297(12):1344-53.
- (24) Howard BV, Roman MJ, Devereux RB et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008;299(14):1678-89.
- (25) Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47(11):1906-13.

- (26) Kodama M, Yamasaki Y, Sakamoto K et al. Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Thromb Res* 2000;97(4):239-45.
- (27) Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Yeki Y, Miyake S. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;64(3):225-8.
- (28) Lorenz MW, von-Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37(1):87-92.
- (29) Lorenz MW, Bickel H, Bots ML et al. Individual progression of carotid intima media thickness as a surrogate for vascular risk (PROG-IMT): Rationale and design of a meta-analysis project. *Am Heart J* 2010;159(5):730-6.
- (30) Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379(9831):2053-62.
- (31) Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012 March;30(3):445-8.
- (32) Bang LE, Christensen KL, Hansen KW, Skov K, Wiinberg N. Diagnostisk blodtryksmåling - på døgnbasis, hjemme og i konsultationen. http://www.dahs.dk/fileadmin/BTmaaling_version-17.pdf 2006; Available at: http://www.dahs.dk/fileadmin/BTmaaling_version-17.pdf.
- (33) Hermeling E, Reesink KD, Reneman RS, Hoeks AP. Measurement of local pulse wave velocity: effects of signal processing on precision. *Ultrasound Med Biol* 2007;33(5):774-81.
- (34) Software Operator's Guide - Pulse Wave Velocity Assessment System, AtCor Medical Pty.Ltd., Sydney Australia. 2008.
- (35) London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):3815-23.
- (36) Takazawa K, Kobayashi H, Kojima I et al. Estimation of central aortic systolic pressure using late systolic inflection of radial artery pulse and its application to vasodilator therapy. *J Hypertens* 2012;30(5):908-16.
- (37) Lin MM, Cheng HM, Sung SH et al. Estimation of central aortic systolic pressure from the second systolic peak of the peripheral upper limb pulse depends on central aortic pressure waveform morphology. *J Hypertens* 2012;30(3):581-6.
- (38) Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, van-der G. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012;17(3):128-31.
- (39) Williams B, Lacy PS, Yan P, Hwee CN, Liang C, Ting CM. Development and validation of a novel method to derive central aortic systolic pressure from the radial pressure waveform using an N-point moving average method. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(8):951-61.
- (40) Frimodt-Møller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Pulse-wave morphology and pulse-wave velocity in healthy human volunteers: examination conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66(5):385-94.
- (41) Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525 Pt 1:263-70.
- (42) Technical note:15, Improved Population Reference Statistics for SphygmoCor Px, Atcor Medical Pty.Ltd, Sydney, Australia. <http://atcormedical.com/pdf/TN15%20-%20New%20Population%20Reference%20Data.pdf> 2012; Available at: <http://atcormedical.com/pdf/TN15%20-%20New%20Population%20Reference%20Data.pdf>.
- (43) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75-80.
- (44) Carstensen B. Measures of association and agreement. *Comparing Clinical Measurement Methods. A Practical Guide*. Wiley; 2010. p. 115-26.
- (45) Crilly M, Coch C, Bruce M, Clark H, Williams D. Repeatability of central aortic blood pressures measured non-invasively using radial artery applanation tonometry and peripheral pulse wave analysis. *Blood Press* 2007;16(4):262-9.
- (46) Crilly M, Coch C, Clark H, Bruce M, Williams D. Repeatability of the measurement of augmentation index in the clinical assessment of arterial stiffness using radial applanation tonometry. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(4):413-22.
- (47) Bottini PB, Carr AA, Rhoades RB, Prisant LM. Variability of indirect methods used to determine blood pressure. Office vs mean 24-hour automated blood pressures. *Arch Intern Med* 1992;152(1):139-44.
- (48) Frimodt-Møller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):594-600.
- (49) Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 2):2079-84.
- (50) Frimodt M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Pulse-wave morphology and pulse-wave velocity in healthy human volunteers: examination conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66(5):385-94.
- (51) Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. *McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical,*

- experimental and clinical principles*. 6 ed. London: Arnold; 2011.
- (52) Lundby-Christensen L, Almdal TP, Carstensen B, Tarnow L, Wiinberg N. Carotid intima-media thickness in individuals with and without type 2 diabetes: a reproducibility study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:40.
- (53) Gepner AD, Korcarz CE, Aeschlimann SE et al. Validation of a carotid intima-media thickness border detection program for use in an office setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(2):223-8.
- (54) Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):112-6.
- (55) Touboul PJ, Vicaut E, Labreuche J et al. Design, baseline characteristics and carotid intima-media thickness reproducibility in the PARC study. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(1):57-63.
- (56) Farro I, Bia D, Zócalo Y et al. Pulse wave velocity as marker of preclinical arterial disease: reference levels in a uruguayan population considering wave detection algorithms, path lengths, aging, and blood pressure. *Int J Hypertens* 2012;2012:169359.
- (57) The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31(19):2338-50.
- (58) Johansen NB, Charles M, Vistisen D et al. Effect of Intensive Multifactorial Treatment Compared With Routine Care on Aortic Stiffness and Central Blood Pressure Among Individuals With Screen-Detected Type 2 Diabetes: The ADDITION-Denmark study. *Diabetes care* 2012 November;35(11):2207-14.
- (59) Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007;49(6):1271-7.
- (60) Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008;51(6):1617-23.
- (61) Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ et al. Determinants of Aortic Stiffness: 16-Year Follow-Up of the Whitehall II Study. *PLoS one* 2012;7(5):e37165.
- (62) Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens* 2010;23(2):180-5.
- (63) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010 August;31(15):1865-71.
- (64) Youn YJ, Lee NS, Kim JY et al. Normative values and correlates of mean common carotid intima-media thickness in the Korean rural middle-aged population: the Atherosclerosis Risk of Rural Areas in Korea General Population (ARIRANG) study. *J Korean Med Sci* 2011;26(3):365-71.
- (65) Touboul PJ, Vicaut E, Labreuche J et al. Common carotid artery intima-media thickness: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(1):43-50.
- (66) Karras A, Haymann JP, Bozec E et al. Large Artery Stiffening and Remodeling Are Independently Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 2012 October 22.
- (67) Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012 March 20;156(6):438-44.
- (68) Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010;28(11):2336-41.
- (69) Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(6):505-12.
- (70) 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(7):987-92.
- (71) Ong KT, Delorme S, Pannier B et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;29(6):1034-42.
- (72) Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension* 2008;51(2):432-9.
- (73) White WB, Duprez D, St-Hillaire R et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41(5):1021-6.
- (74) Van-Bortel LM, De-Backer T, De-Buyzere M. How to treat arterial stiffness beyond blood pressure lowering? *J Hypertens* 2011;29(6):1051-3.
- (75) Frimodt-Møller M, Kamper AL, Strandgaard S, Kreiner S, Nielsen AH. Beneficial effects on arterial stiffness and pulse-wave reflection of combined enalapril and candesartan in chronic kidney disease - a randomized trial. *PLoS one* 2012;7(7):e41757.
- (76) Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S, EXPLORE Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55(6):1314-22.
- (77) Orr JS, Dengo AL, Rivero JM, Davy KP. Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese

- middle-aged and older adults. *Hypertension* 2009;54(4):763-8.
- (78) Wallace SM, Maki-Petaja KM, Cheriyan J et al. Simvastatin prevents inflammation-induced aortic stiffening and endothelial dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(6):799-806.
- (79) Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(9):852-8.
- (80) Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-Year Anti-TNF-[alpha] Therapy on Aortic Stiffness, Carotid Atherosclerosis, and Calprotectin in Inflammatory Arthropathies: A Controlled Study. *Am J Hypertens* 2012 March 1.
- (81) Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, -Campanian PHSG. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110(2):214-9.
- (82) Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005;111(19):2525-31.
- (83) Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296(21):2572-81.
- (84) Urbina EM, Williams RV, Alpert BS et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54(5):919-50.
- (85) Rademacher ER, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Prineas RJ, Sinaiko A. Relation of blood pressure and body mass index during childhood to cardiovascular risk factor levels in young adults. *J Hypertens* 2009;27(9):1766-74.
- (86) Toschke AM, Kohl L, Mansmann U, von-Kries R. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. *Acta Paediatr* 2010;99(1):24-9.
- (87) Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27(9):1719-42.
- (88) Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ et al. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study. *Hypertension* 2009;53(4):611-6.
- (89) Dangardt F, Osika W, Volkmann R, Gan LM, Friberg P. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28(5):287-93.
- (90) National High Blood Pressure Education Program - Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- (91) Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, for the German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20(10):1995-2007.
- (92) Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* 2010;56(2):217-24.
- (93) Gustafsson F, Schou M, Videbaek L et al. Incidence and predictors of hospitalization or death in patients managed in multidisciplinary heart failure clinics. *Eur J Heart Fail* 2009;11(4):413-9.
- (94) Denardo SJ, Nandyala R, Freeman GL, Pierce GL, Nichols WW. Pulse wave analysis of the aortic pressure waveform in severe left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):149-56.
- (95) Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(4):951-8.
- (96) Tartière JM, Logeart D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens* 2006;20(3):213-9.
- (97) Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999;13(9):625-9.
- (98) Savage MT, Ferro CJ, Pinder SJ, Tomson CR. Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(1):59-65.
- (99) Filipovský J, Svobodová V, Pecan L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 2000;18(8):1033-40.
- (100) Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Gialafos E et al. Monitoring of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis: reproducibility at low blood pressures. *J Clin Monit Comput* 2004;18(2):137-44.
- (101) Holland DJ, Sacre JW, McFarlane SJ, Coombes JS, Sharman JE. Pulse wave analysis is a reproducible technique for measuring central blood pressure during hemodynamic perturbations induced by exercise. *Am J Hypertens* 2008;21(10):1100-6.
- (102) van-Leeuwen-Segarceanu EM, Tromp WF, Bos WJ, Vogels OJ, Groothoff JW, van-der L. Comparison of two instruments measuring carotid-femoral pulse wave velocity: Vicorder versus SphygmoCor. *J Hypertens* 2010;28(8):1687-91.

12 Forkortelser

a.	Arteria
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitor
AGE	Advanced glycation end-products
AIx	Augmentationsindex
ARB	Angiotensin II receptor blokker
BMI	Body mass index
cfPWV	Carotid-femoral pulse wave velocity
DBP	Diastolisk blodtryk
PP	Pulstryk
IMT	Intima media tykkelse
LoA	Limits of agreement
MAP	Middel-arterietrykket
MR	Magnetisk resonans
RAS	Renin-angiotensinsystem
SBP	Systolisk blodtryk
SD	Standarddeviation
SEM	Standard error of the mean

Tabel 1: Oversigt over studier, som har undersøgt reproducerbarheden af centrale hæmodynamiske parametre estimeret med SphygmoCor.

Studie	Antal	Alder Mean (SD eller range)	Karakteristika	Intraobservatør variabilitet				Interobservatør variabilitet				AIx (%)	Kort-tids-reproducerbarhed					
				AIx (%)	cSBP (mmHg)	cPP (mmHg)	cfPWV (m/s)	AIx (%)	cSBP (mmHg)	cPP (mmHg)	cfPWV (m/s)		AIx (%)	cSBP (mmHg)	cPP (mmHg)	cfPWV (m/s)		
Wilkinson et al. (1998) ⁴⁹	24 33	40 (20-72) 51 (24-67)	Raske, Hypertension, Diabetes	0,49 ± 10,74			0,07 ± 2,34	0,23 ± 7,60										
Siebenhofer et al. (1999) ⁹⁷	25	33 (10,3)						0,4 ± 12,8 ^a	0,1 ± 3,4 ^a									
Savage et al. (2002) ⁹⁸	188 35 31	56.1 (15)	Raske, Præ-dialyse, Hæmodialyse, Nyre-transplanterede	0,1 ± 8				0,1 ± 6										
Filipovský et al. (2002) ⁹⁹	88	31 (19-53)	Raske		-5,2 ± 12 ^c				3,2 ± 17,4 ^b									
Papaioannou et al. (2004) ¹⁰⁰	19	64.4 (11.4)	Patienter med kardiogent chok, som følge af akut myochardie infarct	0.1±11,64														
Frimodt-Møller et al. (2006) ⁴⁰	23	40 (25-49)	Raske	0 ± 11,2 ^c	-0,0 ± 3,4 ^e	-0,2 ± 3,5 ^c	0 ± 1,3 ^c	-0,5 ± 14,5 ^a -0,4 ± 11,8 ^b	-1,9 ± 9,2 ^a -1,9 ± 8,9 ^b	0,1 ± 10,8 ^a 0,2 ± 10,4 ^b	-0,5 ± 1,6 ^a -0,5 ± 1,4 ^b							
Crilly et al. (2007) ⁴⁶	20	56 (27-82)	Normotensive, Hypertension	-0,95 ± 5,33 ^c 0,60 ± 7,35 ^c				1,45 ± 7,33 ^a -0,1 ± 5,02 ^a 0,68 ± 3,9 ^b										
Crilly et al. (2007) ⁴⁵	20	56 (27-82)	Normotensive, Hypertension		4,2 ± 14,2 ^c 0,0 ± 12,0 ^c	0,5 ± 11,0 ^c -0,2 ± 11,8 ^c			3,6 ± 15,8 ^a 1,5 ± 10,8 ^b	0,8 ± 13,6 ^a 1,1 ± 10,4 ^b								
Wimmer et al. (2007)	31 21	59 (21-74)	Nyresygdom					1,14 ± 13,14 ^a				0,05 ± 2,26 ^a						
Frimodt-Møller et al. (2008) ⁴⁸	19	57 (28-80)	Nyresygdom (forskellig ætiologi), prædialyse	2,7 ± 18,8 ^c 1,9 ± 10,6 ^c 0,9 ± 9,3 ^d	-0,1 ± 6,1 ^c 0,5 ± 3,8 ^c 0,0 ± 1,8 ^d	0,3 ± 5,4 ^c 0,3 ± 4,0 ^c -0,2 ± 2,1 ^d	-1 ± 3,9	0,9 ± 15,8 ^b	0,3 ± 13,8 ^b	1,4 ± 13,3 ^b	0,3 ± 3,2 ^b	2,6 ± 11,2 (1 w)	0,0 ± 24,6 (1 w)	0,3 ± 20,9 (1 w)	-0,7 ± 1,9 (1 w)			
Holland et al. (2008) ¹⁰¹	28	55 (11)	Raske, under fysisk aktivitet									0,03 ± 12,6 (1-2 w)		1,8 ± 14,2 (1-2 w)				
Leeuwen-Segarceanu et al. (2010) ¹⁰²	30	47 (21-74)	Raske, hypertensive				0,09 ± 1,62											

Data er den gennemsnitlige forskel ± 2xSD. Dette interval svarer til Limits of Agreement, hvilket er det interval hvori man vil forvente at 95% af fremtidige gentagne målinger vil ligge.

AIx = augmentationsindex, cSBP = centralt systolisk blodtryk, cPP = centralt pulstryk, cfPWV = carotis-femoralis pulsølge hastighed, w=weeks

^a Sammenligning af 2 enkeltmålinger

^b Sammenligning af gennemsnittet af 2 dobbeltmålinger

^c To forskellige observatører, samme forsøgsdeltagere

^d Samme forsøgsdeltagere undersøgt en anden dag

^e Poollet data fra 2 observatører