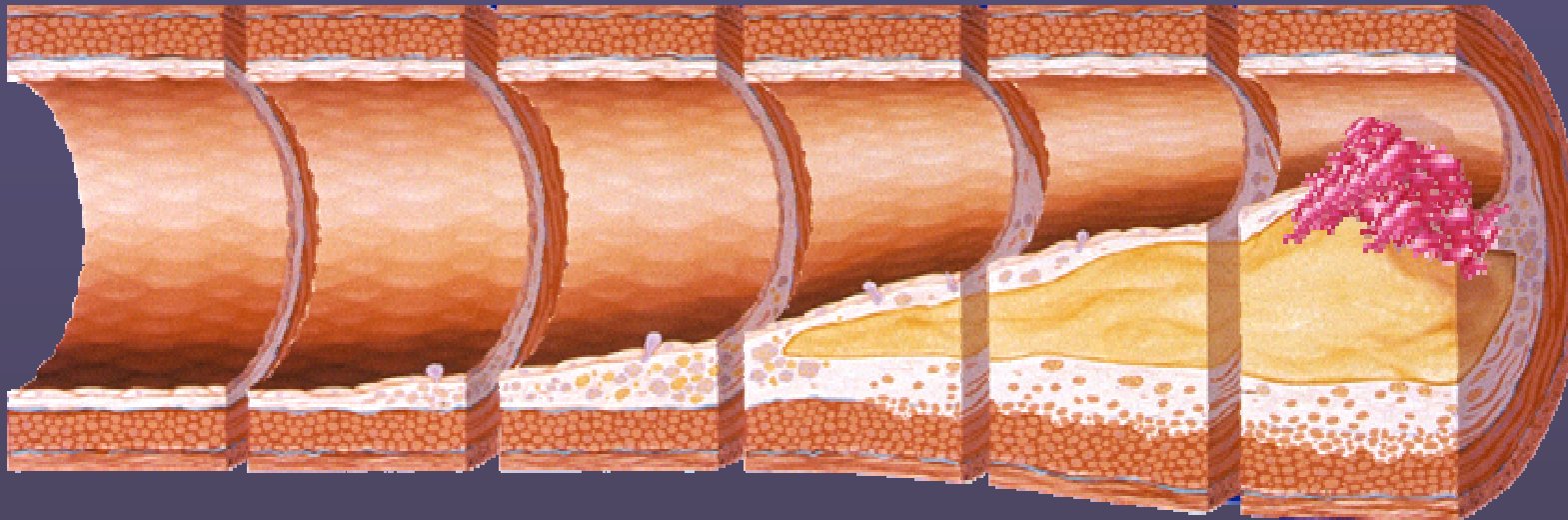

Endothelial function testing

Martin A. Ritter
Dept. of Neurology
University of Münster, Germany

Why testing?

- Atherosclerosis begins early (adolescence)
- Endothelium is
 - Key regulator of vascular homeostasis
 - Barrier function AND
 - signal transducer
- Endothelium function (EF) very sensitive to stressors
- Alteration in EF precedes morphological atherosclerotic changes

Tests in atherosclerosis



EF testing

Carotid IMT

Duplexsono

Augmentation index and Pulse wave velocity

**MRI (angiography)
CT (angiography)**

Stary HC et al. *Circulation*. 1995; 92: 1355–74, and Fuster V et al. *Vasc Med*. 1998; 3: 231–9.

Available tests of Endothelium

Technique (Outcome Measure)	Noninvasive	Repeatable	Reproducible *	Reflects Biology	Reversible	Predicts Outcome [†]
Cardiac catheterization (change in diameter, change in coronary blood flow)	-	-	+/-	+	+	+
Venous occlusion plethysmography (change in forearm blood flow)	-	+/-	+/-	+	+	+
<u>Ultrasound FMD (change in brachial artery diameter)</u>	+	+	+/-	+	+	++
PWA (change in augmentation index)	+	+	+/-	+	-	-
PCA (change in reflective index)	+	+	+/-	+	-	-
PAT (change in pulse amplitude)	+	+	+/-	+	-	-

+ supportive evidence; -, insufficient evidence;

Deanfield 2007

FMD, flow-mediated dilatation; PWA, pulse wave analysis; PCA, pulse contour analysis; and PAT, pulse amplitude tonometry.

* Reproducibility of PWA, PCA, and PAT less extensively investigated than FMD.
No studies link PWA, PCA, and PAT to outcome

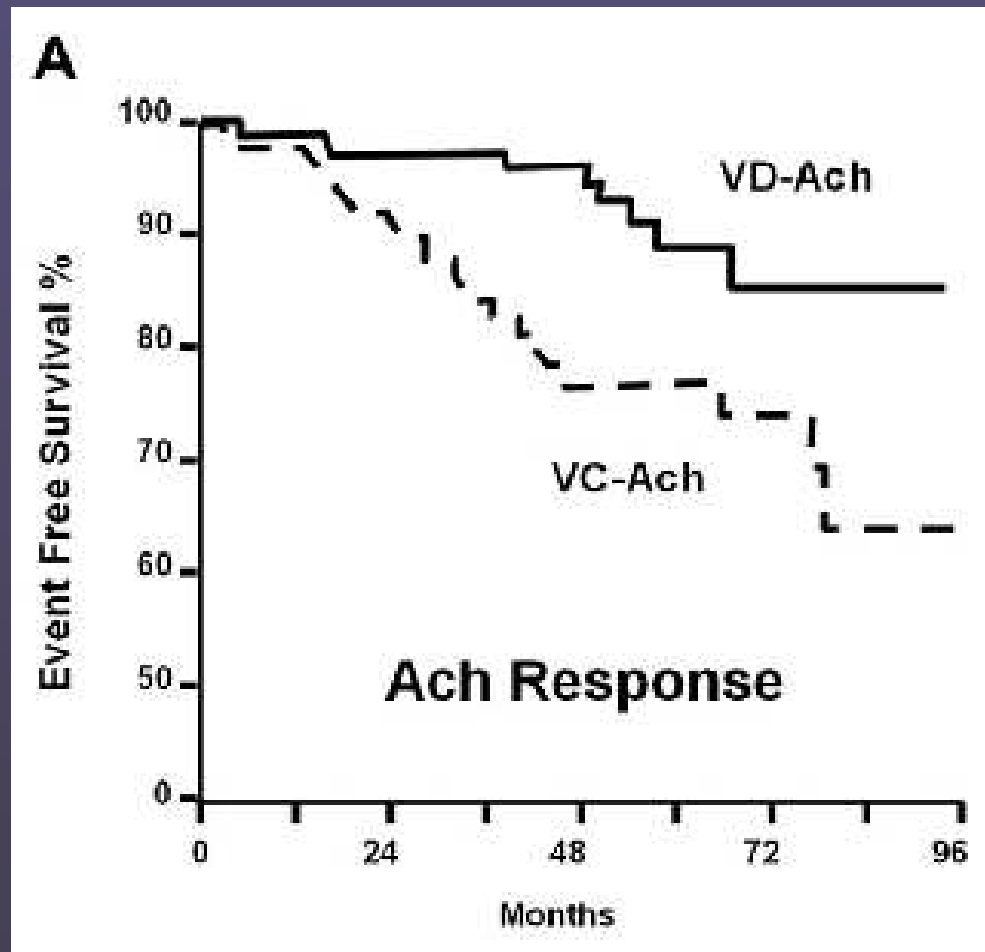
Other available tests

- Invasive techniques
 - Intrabrachial infusion of vasoactive agents
- Non-invasive techniques
 - Cold pressor stress (CPT)
 - Isometric hand grip exercise
 - Assessment of endothelium independent vasodilation

Intracoronary infusions

- drug infusions via cardiac catheter for 2-3 min
- coronary blood flow = velocity x cross-sectional area
 - Acetylcholine (Ach) at increasing rates (e.g. 1-10 $\mu\text{g}/\text{min}$)
 - Intact endothelium $\rightarrow$ *dose dependent dilation*
 - endothelial dysfunction $\rightarrow$ *decreased vasodilatory response or even vasoconstriction*
- gold standard but
 - invasive
 - no screening
 - difficult to reproduce

Ach – infusion and long term survival



Intracoronary acetylcholine infusion in 308 patients

Halcox 2002

Intrabrachial infusions

- Arterial catheter into the brachial (femoral) artery
- Forearm blood flow measured by plethysmography
 - ACh, bradykinin, phenylephrine, L-arginine etc.
 - nitroprusside infusion: endothelium independent dilatation?
- Limitations as with intracoronary infusions

Non-invasive techniques - Cold pressor stress test (CPT)

- Endothelium dependent vasodilation by release of catecholamines
- One hand in ice water for 2 min
- Determination of
 - coronary blood flow (invasive)
 - or diameter of the brachial artery by US

Non-invasive techniques – Carotid reactivity to isometric exercise

- Static isometric hand-grip exercise (IHG)
- sustain a hand grip at 33% of peak effort for 2 min
- changes in the carotid (brachial) artery diameter by US
- baseline and every 30 s interval during IHG for 10 min.

Non-invasive techniques - Flow mediated (vaso)- dilation (FMD)

- Dilation of arteries induced by increased flow (mostly: A. brachialis)
- Background:
 - Ischemia – postischemic hyperemia – increase of flow - increased flow velocity – increased shear stress
 - Shear stress – NO-production $\uparrow$ - dilation
- FMD of brachial artery
 - baseline $\varnothing$ ~3-4 mm
 - Postischemic increase by ~10%

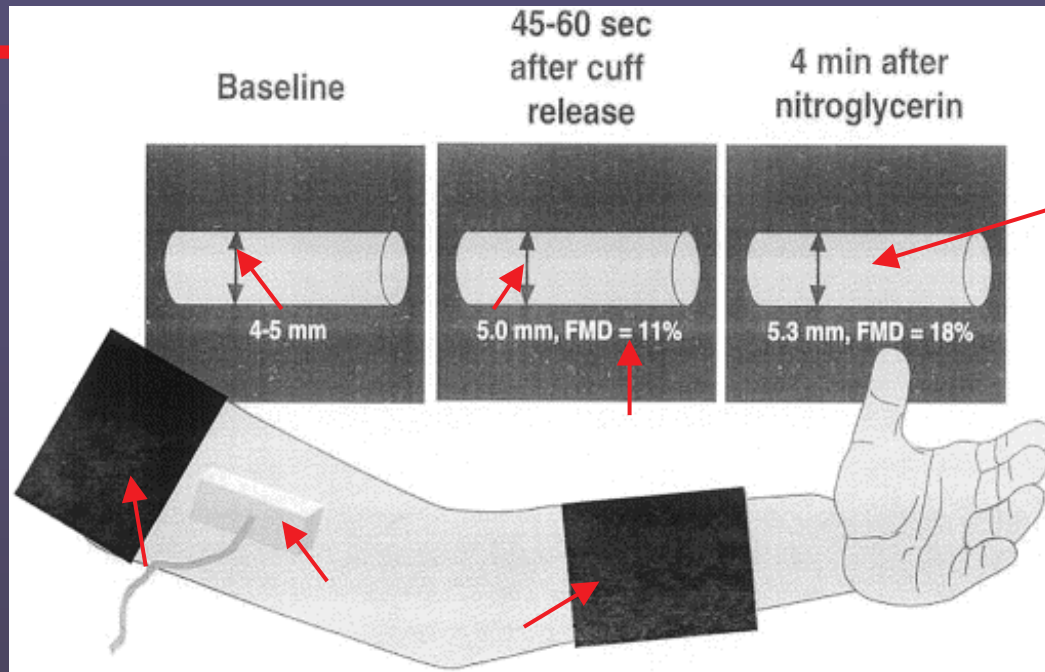
Celermajer 1992

Endothelium-independent vasodilation with nitroglycerin (NTG)

- After FMD 10 min of waiting time
- NTG (0.4mg sublingual) (NO-donor)
- Max. vasodilation 3 to 4 min. after NTG
- Continuous imaging
- In most studies → little effect of diseases on this response

FMD technique

Coretti 2001



Endothelium **independent**

0.4 mg NTG
Measure after 4 min.

Even in patients at risk normal !

Ischemia (RR-cuff 30 mmHg > syst. RR)

Placement of cuff variable

Duplexsonography of brachial artery (>7.5 MHz, B-mode)

Determination of baseline diameter

Sonography of brachial artery for at least 90 sec

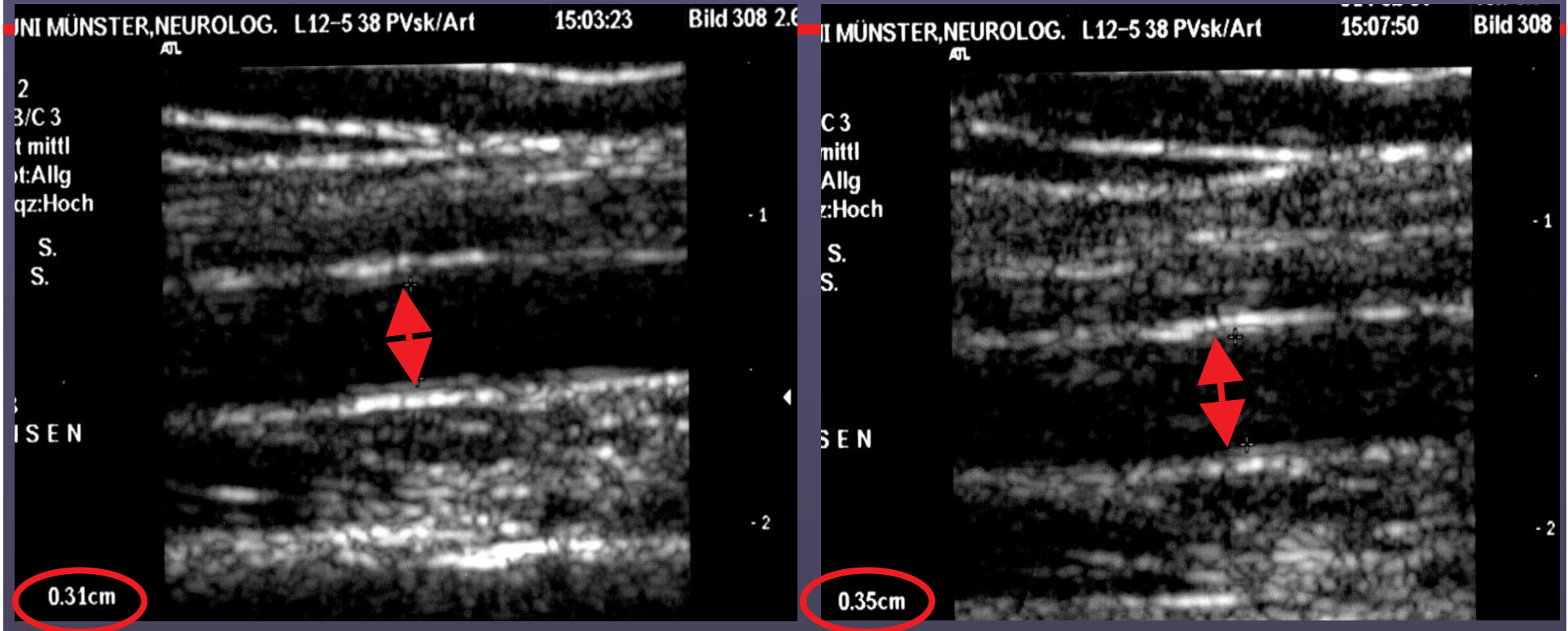
Max. dilation at 50-60s after cuff release (max. dilation flow velocity (angel correction))

FMD is reported as max. %

change from baseline

Normal: ~10%

FMD: Example

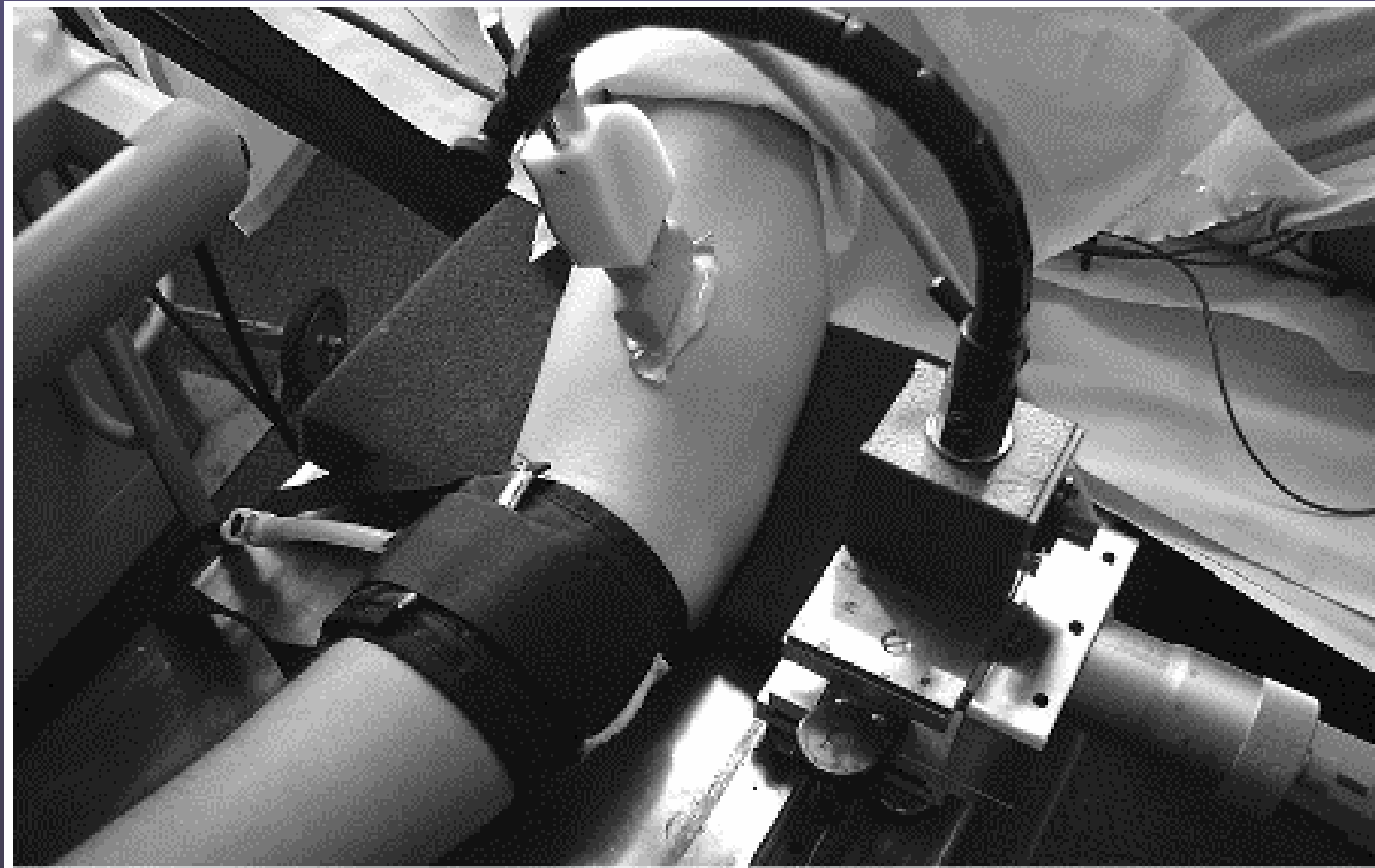


Baseline

60 s after cuff release

$$\text{FMD} = (0.35 - 0.31) / 0.35 \times 100 = 11\%$$

FMD of the brachial artery



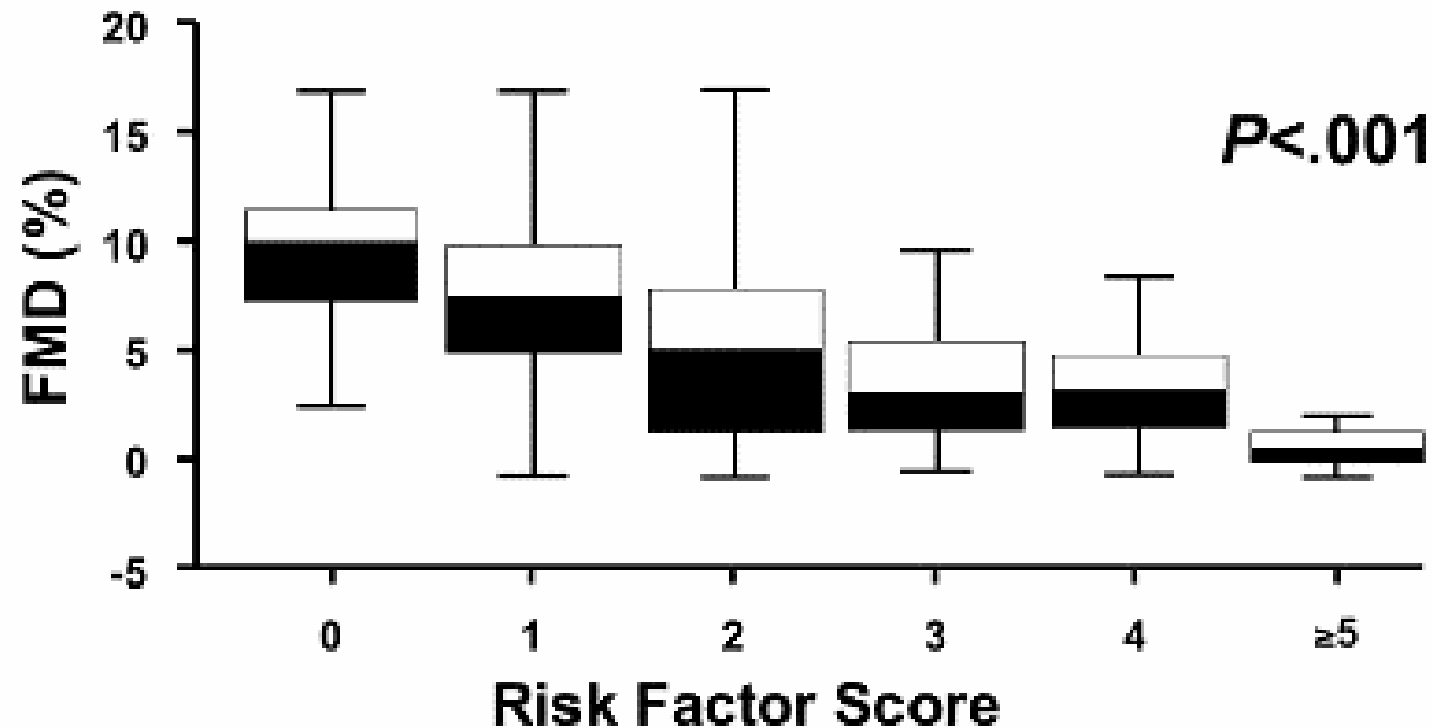
FMD of the brachial artery



FMD - plausability

- Low nitrate levels correlate with reduced FMD (Kleinbongard 2006)
- Allows risk estimation for future coronary events (Schachinger 2000)
- Correlates with risk factors (Smoking, RR, Cholesterol, Age) (Woo 2004, Faulx 2003)

FMD - plausability



Cholesterol, smoking, mean blood pressure,
family history, age, gender.

FMD - plausability

- Correlates with manifest vascular disease
 - CHD (Playford 1998, Witte 2005)
 - ICA-Stenosis (Hsu 2005)
 - PAD (Hu 2000)
- Interventions increase FMD
 - Laughing, Chocolate, Wine, medication, life-style modification (Faulx 2003)

The good news for X-mas: Chocolate protects !?!

medizin-online



Fachportal Innere Medizin

Registrierung Kontakt

Aktuell

Home Innere Medizin Meldungen

Fortbildung

CME

Journal Club

Andere Fachgebiete

Fachartikel A-Z

Wissen kompakt

Verlagsangebote

Zeitschriften

Bücher

Dialog

Expertenrat

Diskussion

Infolines

Übersicht

Asthma & COPD

Osteoporose

Probiotik

Schilddrüse

Service

Stellenmarkt

Newsletter

Kongresskalender

Adressen / Links

Arzt privat

Internationale Publikationen kompakt referiert

zur Übersicht

American Journal of Hypertension

Die gute Nachricht zu Weihnachten: Schokolade schützt!?!

Vor Weihnachten beginnt die Zeit der kleinen Sünden: Viele können den Süßigkeiten einfach nicht widerstehen. Nach einer Studie aus Griechenland muss das jedoch kein Grund für schlechtes Gewissen sein. Denn vor allem mit dunkler Schokolade scheint man sogar etwas Gutes für Herz und Kreislauf zu tun. Das gilt allerdings nur für junge, gesunde, normalgewichtige Menschen ...

Die Arbeitsgruppe verfolgte den doch etwa ungewöhnlichen Ansatz, den gesundheitsfördernden Effekt von dunkler Schokolade zu untersuchen, weil diese reich an Flavonoiden ist. Denn epidemiologische Studien hatten gezeigt, dass sich der Konsum von Flavonoiden womöglich positiv auf das kardiovaskuläre System auswirkt.

Die Arbeitsgruppe schloss 17 gesunde Probanden im durchschnittlichen Alter von 28,9 Jahren ein, die weder Fett- oder Zuckerstoffwechselstörungen noch eine familiäre Vorbelastung für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen. Im Cross-over-Design erhielten sie an zwei Tagen jeweils nachmittags nach einer wenigstens achtstündigen Hungerperiode in Kombination mit 250 ml Wasser entweder 100 g einer käuflich erhältlichen dunklen Schokolade (74% Kakao) oder eine „Scheinmahlzeit“ (z.B. Kaugummi).

30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten später ermittelten die Autoren folgende Gefäßwandparameter, um den Einfluss auf die Endothelfunktion, die Wellenreflexion und die Aortensteifigkeit abschätzen zu können: **strömungsvermittelte Erweiterung (Flow Mediated Dilation, FMD) der Arteria brachialis**, Augmentation-Index der Aorta (AIx) und Carotis/Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Zudem erfassten sie die Plasmaspiegel von Malondialdehyd (MDA) und die Gesamt-Antioxidant-Kapazität (TAC) als ein Maß für den oxidativen Status.

Durch Konsum der Schokolade nahm der Durchmesser der Arteria brachialis in Ruhe und bei reaktiver Hyperämie signifikant zu (max. Anstieg: 0,15 mm und 0,18 mm, je $p < 0,001$). Die FMD stieg signifikant nach 60 Minuten (absoluter Anstieg: 1,43%, $p < 0,05$), der AIx sank signifikant (max. absoluter Abfall: 7,8%, $p < 0,001$). Die PWV, die MDA-Spiegel und die TAC änderten sich hingegen nicht signifikant.

www.medicin-online.de

Laughter helps blood vessels function better !

Lachen ist gesund:

Lachen verbessert die Endothelfunktion und beugt einer Atherosklerose vor



Quelle:

- [University of Maryland Medical Center](#)
Laughter helps blood vessels function better.

Weiterführende Informationen:

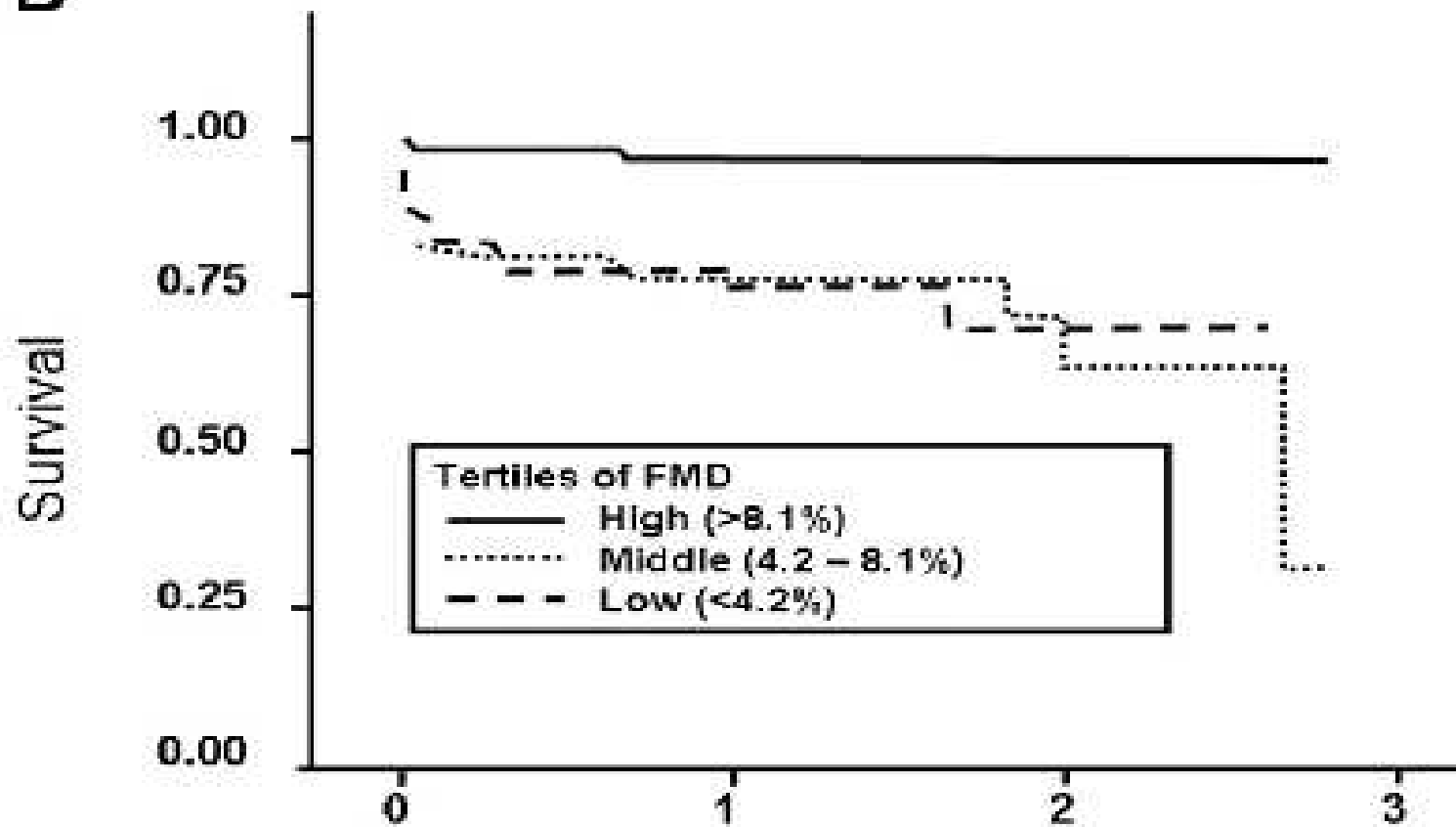
- [Atherosklerose](#)

Die alte Volksmundweisheit - Lachen ist die beste Medizin - konnte von US-Kardiologen nur bestätigt werden. Ergebnisse einer Studie zeigen, dass herzhaftes Lachen die Endothelfunktion verbessert und damit einer Atherosklerose vorbeugt.

Bereits in einer früheren Studie konnte Michael Miller von der Universität von Maryland in Baltimore zeigen, dass humorvolle Menschen seltener an einem Herzinfarkt erkranken als strebsame Karrieremenschen. In der aktuellen Studie wurden diese Ergebnisse durch eine Prüfung der Endothelfunktion, bezeichnet als "flow mediated dilation" (FMD), nochmal bestätigt.

FMD and cardiovascular outcome

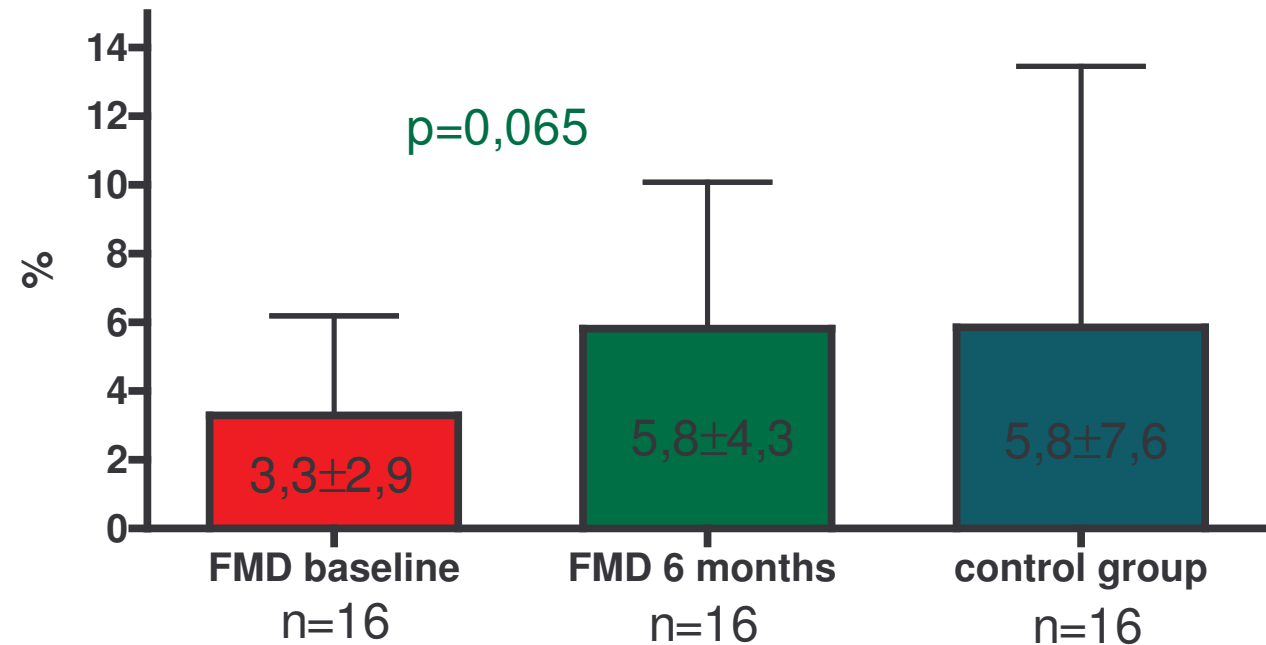
B



It's reversible !



Flow-Mediated Dilatation Changes in 6 Months



Flow mediated dilatation changes
after 6 mo antihypertensive therapy

Csiba

FMD – IMT

- FMD correlates with IMT ($p < 0.0001$)
 - Adjusted for risk factors
 - 2100 healthy people 24-39 years

Juonala 2004

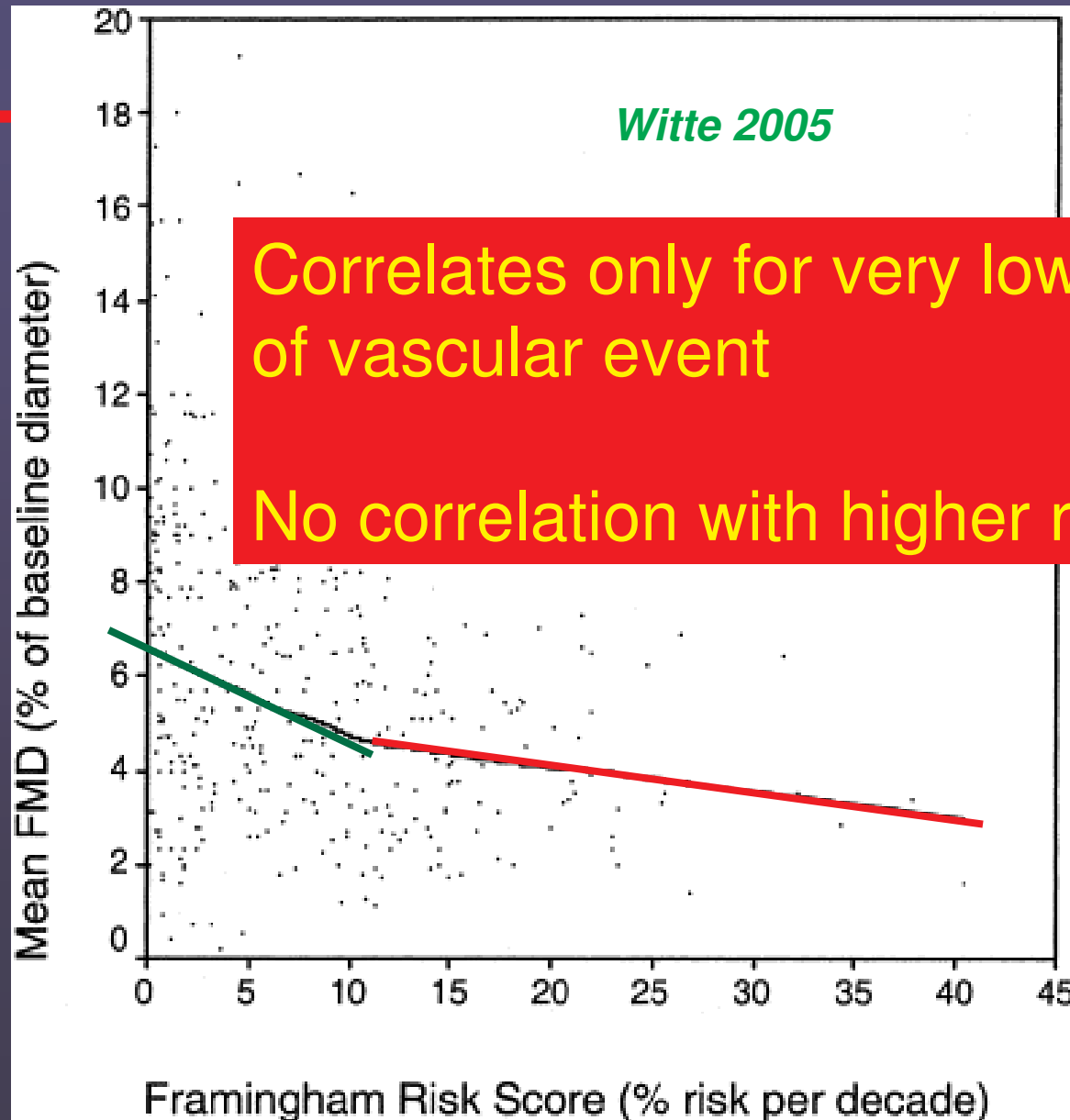
- FMD correlates with blood pressure ($p=0.01$)
 - But not with IMT (!)
 - 1580 healthy men 40-60 years

Yan 2005

FMD - issues

- Technically challenging
 - 200 investigations recommended (Corretti 2003)
- Methodological inconsistencies of studies (Bots 2005)
 - population (*children - elderly, healthy - ill*)
 - timing (*morning, noon or evening*)
 - Where to measure (*upper arm - forearm*)
 - Duration of ischemia (*3min., 4 min., 5 min.*)
 - Where to place the cuff (*upper arm - forearm*)
 - When to measure after cuff release (*40s, 60s, 90s*)

FMD – issues



Correlates only for very low (<3%) 10-year risk of vascular event

No correlation with higher risk scores

FMD- issues

- Studies show inconsistent prognostic value
- Intervention studies positive but very restricted
 - Technically challenging
 - Methods vary
- NO study demonstrates
 - FMD improvement = reduction of endpoints

FMD needs further evaluation

Conclusions

- Endothelial dysfunction is systemic and prognostically relevant
- FMD testing is the best evaluated non-invasive test of endothelium
- Not yet suitable for screening / individual decision-making
- Associated with disease burden and outcome
- „Probable valid biomarker“
- Improvement in endothelial function = improved outcome?



Thank you!