

Hypertonie, mikrovaskuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz

Was Frauen von Männern unterscheidet

Frauen entwickeln die gleichen kardiovaskulären Krankheiten wie Männer, jedoch 10 bis 20 Jahre später und oft mit atypischen Symptomen. Dieser allgemein verbreiteten Ansicht widersprechen jedoch Erkenntnisse, wonach beim weiblichen Geschlecht häufiger andere Herzerkrankungen vorkommen wie die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion (KMD) sowie eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction. Diese Phänomene treten besonders bei vaskulären Risikofaktoren wie der Hypertonie auf. Eine aktuelle Arbeit zeigt zudem, dass der Blutdruck bei hypertonen Frauen schneller und früher ansteigt als bei Männern und so – zusammen mit anderen Faktoren – den Boden für später auftretende geschlechtsspezifisch unterschiedliche kardiovaskuläre Krankheiten bereitet.

Hypertonie bei Frauen – Risiko steigt mit dem Lebensalter rascher als bei Männern

Unter der Annahme, dass sich Frauen und Männer in ihrer vaskulären Physiologie unterscheiden, wurden in einer Analyse von Daten aus 4 Kohortenstudien (1) die Blutdruckverläufe von 32 833 Personen, davon 17 333 (54%) Frauen, geschlechtsspezifisch über einen Zeitraum von 43 Jahren untersucht. Dazu wurden die Werte des systolischen und diastolischen Blutdrucks herangezogen sowie der durchschnittliche arterielle Druck und der Pulsdruck.

Im Ergebnis konnten bei Frauen im Vergleich zu Männern signifikant grössere Anstiege der Blutdruckwerte ermittelt werden. Diese Unterschiede begannen sich bereits in der 3. Lebensdekade abzuzeichnen und blieben im Lauf des Lebens bestehen. Alle untersuchten Komponenten, der systolische und diastolische Blutdruck, der arterielle Druck sowie der Pulsdruck, nahmen bei hypertonen Frauen stärker zu. Auch in der Analyse der Beziehung zwischen Blutdruckwerten und kardiometabolischen Risikofaktoren, wie hoher BMI (Body Mass Index), Gesamtcholesterin, Diabetes mellitus und Rauchen, blieben diese geschlechtsspezifischen Differenzen bestehen.

Zu dieser Konstellation können viele Ursachen wie hormonelle und genetische Faktoren beitragen, betonen die Autoren. Vermutlich wirken auch Unterschiede in sozialen, öko-

Von Ralph Hausmann

nomischen und anderen Umweltfaktoren auf die vaskuläre Physiologie ein. Den grössten Einfluss auf biologische Geschlechtsunterschiede dürften hier jedoch die Hormone haben. Allerdings wurde in der Analyse nicht geprüft, ob und wie viele Frauen bei einer Hypertonie medikamentös unterbehandelt waren. Schlussendlich deuten die Studiendaten darauf hin, dass bei Frauen eine Hypertonie in einer früheren Lebensphase beginnt und schneller progredient verläuft als bei Männern. Deshalb lässt sich aus den Ergebnissen die Folgerung herleiten, zukünftig Frauen nicht wie Männer zu behandeln und die kardiovaskuläre Risikostratifizierung sowie Therapie möglichst massgeschneidert auf die Risikogruppe der hypertonen Frauen auszurichten.

Mikrovaskuläre Angina pectoris ohne Obstruktion

Ein weiteres kardiovaskuläres Risiko, das Frauen besonders häufig betrifft, ist die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion (KMD). Dieses Phänomen tritt wie die Angina pectoris als Brustschmerzen mit elektrokardiographischen Veränderungen und Auffälligkeiten beim Stresstest, jedoch als nicht-obstruktive Arterienerkrankung in der Angiographie in Erscheinung. Eine KMD entsteht durch ein Missverhältnis zwischen koronarem Sauerstoffbedarf und -angebot. Die Dysfunktion betrifft Gefässe mit einem Durchmesser < 500 µm und führt dort zu funktionellen und strukturellen Veränderungen.

Als Ursachen werden Östrogenmangel, eine chronische Inflammation, Hyperglykämie und genetische Prädisposition sowie das Alter angesehen. Für die Diagnose kommen invasive Angiographie-Techniken sowie nicht invasive Methoden wie Doppler-Echokardiographie und kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Studien zufolge liegt eine KMD bei etwa der Hälfte der Patientinnen mit Angina pectoris und nicht stenosierten Herzkranzgefässen vor (2).

Frauen häufiger von diastolischer Herzinsuffizienz (HFpEF) betroffen

Darüber hinaus leiden Frauen auch deutlich häufiger als Männer an einem Herzinsuffizienzsubtyp, der mit erhaltener Auswurfraction (diastolische Herzinsuffizienz; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction) einhergeht, wie eine Übersichtsarbeit zu Geschlechtsunterschieden bei der kar-

diovaskulären Pathophysiologie berichtet (3). Epidemiologischen Studien zufolge gehört das weibliche Geschlecht zu den stärksten Vorhersageparametern für dieses Phänomen gegenüber der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (systolische Herzinsuffizienz; HFREF: heart failure with reduced ejection fraction). Dennoch sind Frauen in Studien zur HFpEF in der Regel unterrepräsentiert, betonen die Autoren. Dabei gehört dieses Krankheitsbild mit zu den wichtigsten Herausforderungen in der Kardiologie, da es mit einer hohen Letalität und Morbidität verbunden ist und dafür kaum effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Zu den kardiovaskulären Komorbiditäten beim HFpEF zählt vor allem der Bluthochdruck. Das Risiko einer Herzinsuffizienz erhöht sich bei hypertonen Frauen um das 3-Fache, bei Männern um das 2-Fache. Dementsprechend beträgt die Hypertonieprävalenz bei herzinsuffizienten Patientinnen 50 Prozent gegenüber 40 Prozent bei männlichen Betroffenen.

Als extrakardialer Auslöser für die Entwicklung einer HFpEF wird eine Inflammation angesehen; so konnte eine Interaktion zwischen einem überreaktivem Immunsystem und der Prädisposition zu einer HFpEF bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis nachgewiesen werden. Im Unterschied zu den Männern scheinen Frauen über eine stärkere Immunantwort beispielsweise auf Infektionskrankheiten zu verfügen. Dies hat den Nachteil, eine verstärkte Expression von proinflammatorischen Genen sowie höhere Spiegel an inflammatorischen Zytokinen auszulösen, und erhöht somit die Neigung zu einer ausgeprägten systemischen Inflammation. Neben Hypertonie und Inflammation kommen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Übergewicht und Eisenmangel bei Frauen häufiger vor und gelten als Treiber für die Entwicklung einer HFpEF, weil sie das Myokard schädigen können.

Komorbiditäten mit starkem Einfluss auf die Entwicklung einer HFpEF bei Frauen

- **Hypertonie:** grössere Prävalenz bei Frauen mit Herzinsuffizienz, führt zu linksventrikulärer Hypertrophie und endotelialer Dysfunktion
- **Diabetes:** 5-fach höheres Risiko einer Herzinsuffizienz bei diabetischen Frauen gegenüber 2,4-fach erhöhtem Risiko bei Männern
- **Übergewicht:** höhere Prävalenz bei Frauen, führt zu einer grösseren linksventrikulären Wandstärke und -dicke
- **Autoimmunkrankheiten:** mit über 80 Prozent signifikant höhere Rate bei Frauen; manifestiert sich häufig mit einer diastolischen Dysfunktion
- **Eisenmangel:** häufiger bei Frauen als bei Männern, trägt zum oxidativen Stress bei

TAKE HOME MESSAGES

- ▲ Bei hypertonen Frauen steigt der Blutdruck bereits in der 3. Lebensdekade auf signifikant höhere Werte an als bei gleichaltrigen Männern.
- ▲ Somit scheint eine 30-Jährige Frau mit Hypertonie ein höheres kardiovaskuläres Risiko zu haben.
- ▲ Frauen haben häufiger als Männer eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, die als Brustschmerzen ohne obstruktive Arterienerkrankung auffällt.
- ▲ Eine weitere Besonderheit mit häufigerem Auftreten beim weiblichen Geschlecht besteht in einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction mit hoher Morbidität und Mortalität.
- ▲ Offensichtlich leiden Frauen also häufiger als angenommen unter anderen kardiovaskulären Erkrankungen als Männer.

- **Präeklampsie:** verursacht linksventrikuläres Remodeling mit diastolischer Dysfunktion. Dieses Phänomen kann 6 bis 12 Monate nach einer Geburt bestehen bleiben und ein 15-fach erhöhtes Hypertonie-Risiko auslösen (mod. nach [3]).

Mit dem Phänomen HFpEF als wachsendes Gesundheitsproblem vornehmlich älterer Frauen befasste sich auch eine Studie (4), in der über 42 000 postmenopausale Frauen über einen Zeitraum von 13 Jahren beobachtet wurden. Die wesentlichen Risikofaktoren für eine HFpEF waren Hypertonie und Übergewicht. Dabei erwies sich ein extremes Gewicht mit einem BMI von über 35 kg/m² als potenter Risikofaktor (> 2,3-fach) für eine HFpEF, jedoch nicht für eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraction. Die Assoziation zwischen starkem Übergewicht und HFpEF kann durch den negativen Einfluss der Adipositas auf die Skelettmuskulatur und den Stoffwechsel erklärt werden, der mit oxidativem Stress, entzündlichen Veränderungen und Insulinresistenz einhergeht und langfristig zu Veränderungen in den kleinen Herzkranzgefässen führt.

Den europäischen Leitlinien (5) zufolge konnte bisher für keine Therapie eine überzeugende Senkung der Morbidität und Mortalität bei HFpEF-Patienten gezeigt werden. Es wird empfohlen, die Patienten auf kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen hin zu untersuchen, die entsprechend behandelt werden sollten. Indizien deuten darauf hin, dass die Therapie der überwiegend systolischen Hypertonie bei dieser Patientengruppe einen Nutzen bringt. Weiterhin werden Diuretika bei Patienten mit HFpEF und Stauungszeichen empfohlen, um die Symptome der Herzinsuffizienz zu lindern. **X**

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Ralph Hausmann
Freier Mitarbeiter
Hedderheimer Landstr. 78
D-60439 Frankfurt/M

Literatur:

1. Ji H et al.: Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiology* 2020; doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
2. Dean J et al.: Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis. *Nature Reviews Cardiology* 2015; 12: 406–414.
3. Beale AL et al; Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018; 138(2): 198–205.
4. Eaton CB et al.: Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multiracial cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail* 2016; 9(10).pii: e002883.
5. ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz, Version 2016. www.leitlinien.dkg.org