

SphygmoCor und Nierenerkrankungen

Allmählicher Verlust der Nierenfunktion verursacht chronische Nierenerkrankungen (CKD) oder eine chronische Niereninsuffizienz (CRI). Bei Patienten mit CKD kann es zu permanentem Nierenversagen – terminale Niereninsuffizienz (ESRD) kommen; deren einzige Behandlungsoptionen die Dialyse und Transplantation sind. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen besteht ein hohes Risiko, dass sie einen tödlichen Schlaganfall oder Herzinfarkt erleiden. Das SphygmoCor® System ist in der Lage, durch nicht-invasive Messungen die Progression von Erkrankungen der großen Blutgefäße zu erfassen, die das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung beim Patienten erhöhen, und bietet damit ein Tool, das bei der Früherkennung von Hochrisikopatienten und dem Management der Krankheit hilft.

Prävalenz und Überlebensraten

In den USA weisen etwa 7,4 Millionen Erwachsene physiologische Befunde für CKD auf, und mehr als 300.000 Personen wurden im Jahr 2001 einer Behandlung wegen ESRD unterzogen. Fast 100.000 neue Fälle von ESRD werden jedes Jahr diagnostiziert und Diabetes und hoher Blutdruck sind die am häufigsten angegebenen Ursachen von ESRD. Wenn ein Patient 3 Monate lang dialysabhängig war, so fällt seine Überlebenswahrscheinlichkeit dramatisch von 77 % nach einem Jahr auf nur 9 % nach 10 Jahren¹. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung haben Patienten mit CKD ein drei- bis dreißigfach höheres Risiko, an einer Herz-/Kreislaufkrankheit zu erkranken, das Verhältnis soll bei jungen Patienten noch schlechter sein. Ferner übersteigt das Risiko von tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen jenes für das Fortschreiten der Nierenerkrankung², so dass mehr CKD Patienten an kardiovaskulären Komplikationen sterben als an terminalem Nierenversagen³.

Kardiovaskuläre Erkrankungen bleiben die häufigsten Todesursachen bei ESRD- und CKD-Patienten⁴ und ihre Prävention und Behandlung ist zum Hauptziel in der Behandlung dieser Hochrisikopatienten geworden. Von den 10 % der Bevölkerung, die an CKD erkranken, sterben 80 % vorzeitig an kardiovaskulären Erkrankungen, noch bevor sie ein terminales Nierenversagen ausbilden.

Arterienversteifung

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit CKD und ESRD wird teilweise durch das häufigere Vorkommen von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie hoher Blutdruck, hohe Blutcholesterinwerte, Diabetes und verminderte körperliche Aktivität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, verursacht⁵.

Aber die Überprüfung der traditionellen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen können die signifikant erhöhte Sterblichkeit von ESRD Patienten nicht ausreichend erklären. Die stärksten aktuellen Prädiktoren für die kardiovaskulär bedingte Mortalität bei Hämodialysepatienten beziehen sich auf die Struktur und -funktion der großen Arterien^{6, 7}. Die Aortapulswellengeschwindigkeit (PWV)⁶ und noch deutlicher der Augmentations-Index (Aix)⁷ haben sich als unabhängige Prädiktoren für die Morbidität und Mortalität bei ESRD-Patienten erwiesen, die mit Hämodialyse behandelt werden, unabhängig von anderen Faktoren, die bekanntermaßen das Ergebnis beeinflussen^{6, 7}. Bei diesen Patienten steigt bei jeder Erhöhung des Aix (%) um 10 das Risiko der kardiovaskulär bedingten Mortalität und der Gesamtmortalität um etwa 50 %, und bei jeder Erhöhung des PWV um 1 m/s gab es einen Anstieg um 39 % bei der berichtigten allgemeinen Sterblichkeit⁷. Die Charakteristika dieser Patientengruppe umfassten Bereiche für Aix von 26 ± 15

und PWV von $11,7 \pm 3,0$ m/s. Es ist wichtig, dass diese Zusammenhänge unabhängig waren von anderen bekannten Risikofaktoren, einschließlich dem Brachialisblutdruck⁷.

Bei erhöhter arterieller Steife erhöht sich der zentrale systolische Druck, was zu einer erhöhten Arbeit des Herzens und damit zu einer höheren Beanspruchung des Herzmuskels führt. Eine erhöhte arterielle Steife durch Änderung des Kupplungsdruckprofils am Herzen kann zur Entwicklung und Verschlimmerung eines Bluthochdrucks, links-ventrikulärer Hypertrophie und Fehlfunktion und zur Abnahme der Herzmuskelperfusion führen, all dies sind Befunde, die bei CKD- und ESRD-Patienten häufig vorkommen. Das SphygmoCor® System ermöglicht es, diese wichtigen Parameter mit den Modulen Aortablutdruckprofilanalyse und Pulswellengeschwindigkeit zu untersuchen.

Gefäßverkalkung trägt zur arteriellen Steife bei ESRD Patienten erheblich bei und Studien haben gezeigt, dass zwischen Gefäßverkalkung in großen Arterien⁸ und Koronararterien⁹ und erhöhter arterieller Steife bei Dialysepatienten eine enge Verbindung besteht. Wenn die Aorta-PWV ansteigt, steigt auch das Ausmaß der Koronararterienverkalkung entsprechend an⁹. Dies könnte wichtig sein, da Arterienverkalkungen möglicherweise ein verhinderbarer Faktor in Verbindung mit Atherosklerose bei Patienten mit ESRD sind¹⁰.

Kürzlich wurde auch gezeigt, dass dialysepflichtigen Kinder erhebliche strukturelle Abnormitäten der Arterienwände und in der Folge steifere große Arterien aufweisen - was sich in höheren AIX und PWV¹¹ Werten niederschlägt und unterstreicht, wie hoch das Potenzial dieser Marker für die pädiatrische Nephrologie zur Feststellung und Überwachung des kardiovaskulären Risikos einzuschätzen ist.

Obwohl bekannt ist, dass es bei CKD Patienten häufig zu kardiovaskulär bedingten Todesfällen kommt³, wurde die arterielle Steife bei dieser Gruppe nicht so gut dokumentiert wie bei ESRD³. Aber es wurde bereits früher gezeigt, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen erhöhter Aortasteife (PWV) und systemisch arterieller Steife (Aorta-Augmentationsindex - AIX) und anderen Erkrankungen, die bei Patienten mit CKD häufig vorkommen: hoher Blutdruck^{12, 13}, Diabetes^{14, 15, 16, 17}, Artherosklerose¹⁸ und Hypercholesterinämie¹⁹.

Neue Studien haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen arterielle Steife und nicht dialysepflichtigen CKD Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion gibt²⁰ und, dass erhöhte arterielle Steife parallel mit dem Rückgang der Nierenfunktion auftritt, nachgewiesen durch Reduktion der glomerulären Filtrationsrate bei Patienten mit CKD^{21, 22}.

Es gibt eine ständig wachsende Zahl von Publikationen über die Effekte von kardiovaskulären Medikamenten^{23, 24, 25, 26}, Hämodialysesitzungen^{27, 28, 29}, chronischer Salz- und Wasserbelastung³⁰, Nierentransplantation^{31, 32} und körperliche Aktivität³³ auf die arterielle Steife bei Nieren- und Bluthochdruckpatienten. Kürzlich wurde die Wirkung einer Dialysesitzung auf die Endothelfunktion bei Nierenpatienten untersucht, die das SphygmoCor® System verwenden³⁴, wobei hervorzuheben ist, dass sich dieses System bei diesen Patienten dazu eignet, die Wirkungen von Therapien und Interventionen durch den zentralen Blutdruck, die Aorta- und systemische arterielle Steife, aber auch durch Änderungen der Endothelfunktion sichtbar zu machen.

Arterielle Steife spielt zukünftig möglicherweise eine wichtige Rolle in der Prognostik und dem therapeutischen Management von Patienten in allen Stadien von Nierenerkrankungen. Das SphygmoCor® System ermöglicht die Untersuchung der arteriellen Steife und ihrem klinischen Einfluss auf das Herz.

Literaturverzeichnis

- 1 Kidney and Urological Disease Statistics for the United States. National Kidney and Urological Diseases Information Clearinghouse, February 2004, NIH Publication No. 04-3895.
- 2 De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, *et al.* Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006;69:538-545.
- 3 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
- 4 U.S. Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.
- 5 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2003.
- 6 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, *et al.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.
- 7 London GM, Blacher J, Pannier B, *et al.* Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-38.
- 8 Guerin AP, London GM, Marchais SJ, *et al.* Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-1021.
- 9 Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJA. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004;65:1790-1794.
- 10 Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: An update. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;45:965-977
- 11 Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, *et al.* Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; October 12.
- 12 Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, *et al.* Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999;34:201-206.
- 13 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;37:1236-1241.
- 14 Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1722-1727.
- 15 Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF, *et al.* Increased augmentation index and systolic stress in Type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2000;93:441-8.
- 16 Shram MT, Henry R, van Dijk R, *et al.* Increased arterial stiffness is impaired in glucose metabolism and Type 2 diabetes. The HOORN study. *Hypertension* 2003;43:176-181.

- 17 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, *et al.* Aortic pulse-wave velocity and it's relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. *Circulation* 2002;106:2085-2090.
- 18 McLeod A, Uren AL, Wilkinson AB, *et al.* Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004;22:363-368.
- 19 Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, *et al.* Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005-1011.
- 20 Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, *et al.* Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59:1834-41.
- 21 Briet M, Bozec E, Laurent S, *et al.* Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:350-7.
- 22 Lacy P, Carr SJ, O'Brien MB, *et al.* Reduced glomerular filtration rate in pre-dialysis chronic kidney disease in patients is associated with impaired baroreceptor sensitivity and reduced vascular compliance. *Clin Sci* 2006;110:101-108.
- 23 London GM, Pannier B, Vicaud E, *et al.* Antihypertensive effects and arterial hemodynamic alterations during angiotensive-converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1996;14:1139-46.
- 24 Asmar RG, London GM, Safar ME, for the REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose Perindopril/Indapamide combination in hypertensive patient. *Hypertension* 2001;38:922-926.
- 25 Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovas Ther* 2003;1:65-78.
- 26 Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-123.
- 27 Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. Haemodialysis acutely improves endothelium-independent vasomotor function without significantly influencing the endothelium-mediated abnormal response to a B2-agonist. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:637-643.
- 28 Covic A, Goldsmith DJA, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2000;57:2634-2643.
- 29 Mardare N-G, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Intradialytic changes in reflective properties of the arterial system during a single hemodialysis session. *Hemodialysis International* 2005;9:376-382
- 30 Vuurmans JLT, Boer WH, Bos WWW, Blankestijn PJ, Kooman HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:177-183.
- 31 Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 2003;76:1573-1577.
- 32 Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CRV. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int* 2002;62:166-171.

- 33 Mustata S, Chan C, Lai V, Miller J. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;5:2713–2718.
- 34 Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. Haemodialysis acutely improves endothelium-independent vasomotor function without significantly influencing the endothelium-mediated abnormal response to a β 2-antagonist. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:637-643.