

Aus dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz
und der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

Effekt von Spironolacton auf die vaskuläre Funktion bei Hämodialysepatienten

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Severin Ferdinand Andreas Bausch

aus Schwäbisch Hall

Würzburg, Januar 2022



Referent:

Prof. Dr. med. Stefan Störk

Koreferentin:

Prof. Dr. med. Vera Krane

Dekan:

Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2022

Der Promovend ist Arzt.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Arterielle Gefäßsteifigkeit	1
1.1.1	Pulswellengeschwindigkeit	3
1.1.2	Pulswellenanalyse	4
1.1.3	Compliance und Distensibilität	6
1.1.4	Endothelfunktion	7
1.1.5	Klinische und prognostische Bedeutung	7
1.2	Chronische Niereninsuffizienz	9
1.2.1	Terminale Niereninsuffizienz	10
1.2.2	Kardioresnale und renokardiale Syndrome	11
1.2.3	Kardiovaskuläres Risiko bei terminaler Niereninsuffizienz	12
1.3	Vaskuläre Funktion bei chronischer Niereninsuffizienz	13
1.3.1	Pathophysiologie	13
1.3.2	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	15
1.3.3	Therapiemöglichkeiten und Stand der Forschung	16
1.4	Fragestellung	18
2	MATERIAL UND METHODEN	19
2.1	Ethik, Patienten- und Datensicherheit	19
2.2	Patienten	20
2.2.1	Einschlusskriterien	20
2.2.2	Ausschlusskriterien	20
2.3	Studiendesign und Studienablauf	21
2.4	Vaskuläre Funktionsparameter	22
2.4.1	Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse	22
2.4.2	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie	23
2.4.3	Compliance der thorakalen Aorta	23
2.4.4	Vaskulärer Ultraschall	24
2.4.4.1	Distensibilität und Compliance der A. carotis communis	24

2.4.4.2	Flussvermittelte Dilatation der A. brachialis.....	25
2.5	Laboruntersuchungen	26
2.6	Statistik	26
3	ERGEBNISSE	28
3.1	Charakteristik der Studienpopulation.....	28
3.1.1	PWV, Alx@75, zentraler Puls- und Blutdruck.....	30
3.2	Korrelate der vaskulären Funktionsmarker.....	31
3.2.1	Assoziationen mit demographischen und klinischen Charakteristika	31
3.2.2	Assoziationen von PWV und Alx@75 mit weiteren Funktionsmarkern.....	33
3.2.3	Assoziationen mit Biomarkern	35
3.3	Effekt von Spironolacton auf die vaskuläre Funktion.....	35
3.3.1	PWV, PWA, zentraler Puls- und Blutdruck.....	36
3.3.2	Compliance der thorakalen Aorta	38
3.3.3	Distensibilität der A. carotis communis	40
3.3.4	Effekt von Spironolacton auf die Endothelfunktion der A. brachialis.....	42
3.3.5	Subgruppenanalyse	44
3.4	Determinanten der Änderung von PWV, Alx@75, zentralem Puls- und Blutdruck.....	50
4	DISKUSSION	51
4.1	Studienkollektiv.....	51
4.2	Korrelationen.....	52
4.3	Effekt von Spironolacton auf die vaskuläre Funktion.....	56
4.3.1	Subgruppenanalyse: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck	58
4.4	Einflussnehmende Faktoren auf eine MRA-Therapie	59
4.5	Limitationen und Stärken	61
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	63
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	65

7 ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

7.2 Tabellenverzeichnis

7.3 Abkürzungsverzeichnis

8 DANKSAGUNG

9 LEBENSLAUF

1 EINLEITUNG

Das arterielle Gefäßsystem besteht aus zwei Arterientypen, deren Wandaufbau sich unterscheidet. Gemeinsam ist ihnen eine dreischichtige Struktur, bestehend aus der luminal lokalisierten Tunica intima („Intima“), der Tunica media („Media“), und der außen anliegenden Tunica adventitia („Adventitia“ oder „Externa“). Während die Intima im Wesentlichen durch das Endothel gebildet wird und die Adventitia eine bindegewebige Außenschicht der Gefäße darstellt, die die Vasa und Nervi vasorum beinhaltet, besteht die Tunica media aus glatten Muskelzellen und der extrazellulären Matrix (EZM). Die EZM setzt sich aus verschiedenen Makromolekülen zusammen, die kollagene und elastische Fasern umfassen. Während Arterien, die einen hohen Anteil an elastischen Lamellen aufweisen, als Gefäße vom elastischen Typ bezeichnet werden, werden jene, deren Tunica media vorwiegend aus glatten Muskelzellen besteht, als Gefäße vom muskulären Typ bezeichnet. Zu den Arterien vom elastischen Typ zählen die herznahen Gefäße wie die Aorta, die A. carotis communis (ACC) und die A. subclavia. Distalwärts gehören die Gefäße zunehmend dem muskulären Typ an. Übergänge vom elastischen zum muskulären Typ sind nach kranial im Bereich der proximalen Aa. carotis externa und interna und nach kaudal auf Höhe der Iliakalgefäße zu lokalisieren. Nimmt mit dem biologischen Alter die Elastizität der herznahen Gefäße ab, führt dies zu einer steigenden Belastung des Herzens und bei weiterem Progress zu einem manifesten kardialen Endorganschaden und einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit. In diesem Zusammenhang spricht man auch vom vaskulo-kardialen Kontinuum [1]. Eine nachlassende Nierenfunktion ist ein maßgeblicher Treiber beschleunigter arterieller Alterungsprozesse [2]. Insbesondere Dialysepatienten zeichnen sich durch eine ausgeprägte vaskuläre Voralterung und eine außerordentlich hohe kardiovaskuläre Mortalität aus [3]. Die Strategien, die einen beschleunigten vaskulären Alterungsprozess bei Dialysepatienten versuchen zu verlangsamen, sind limitiert, was die Prüfung weiterer Therapiemöglichkeiten, gerade in Hinblick auf das hohe kardiovaskuläre Risiko, dringend notwendig macht.

1.1 Arterielle Gefäßsteifigkeit

Mit dem Begriff der *arteriellen Gefäßsteifigkeit* lassen sich die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems umschreiben. Ähnliche Begriffe, die im Zusammenhang mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit Verwendung finden, sind die Rigidität und die Compliance. Die Rigidität kann dabei als Synonym für die

arterielle Steifigkeit verstanden werden, während die Compliance die elastischen Eigenschaften eines Gefäßes beschreibt [4]. Die Compliance hängt dabei von der Änderung des Volumens (ΔV) und der Änderung des Drucks (ΔP) im jeweiligen Gefäß ab und wird klassischerweise durch folgende Beziehung nach Spencer und Denison definiert [5].

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Dabei entspricht die Compliance C dem Verhältnis der Volumenänderung ΔV zur Druckänderung ΔP . Die Compliance eines Gefäßes ist zudem von der vorherrschenden Wandspannung abhängig, welche maßgeblich durch das im Gefäß verbliebene Volumen bestimmt wird. Die Distensibilität (Dehnbarkeit, D) beschreibt die Compliance in Abhängigkeit vom intravasalen Volumen V und gibt daher die Steifigkeit eines Gefäßes exakter wieder.

$$D = \frac{\Delta V}{\Delta P \times V}$$

Während das arterielle System in der Peripherie einen hohen Anteil an muskulären Fasern aufweist, sind die herznahen Gefäße, insbesondere die Aorta, physiologischerweise durch ihren hohen Anteil an elastischen Fasern in der Lage, die vom Herzen erzeugte Pulswelle in einen kontinuierlichen Blutfluss zu transformieren. Die Pufferung (kurzzeitige Speicherung des vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutvolumens) der pulsatilen Herzaktion während der Systole und der Weitertransport des Blutes durch die aortale Retraktionskraft wird als Windkesselfunktion bezeichnet.

Die Grundlagen der Messung arterieller Gefäßsteifigkeit wurden im 19. Jahrhundert gelegt. Mithilfe des im Jahr 1854 von Karl von Vierordt erfundenen und durch Etienne-Jules Marey weiterentwickelten Sphygmographen wurde es möglich, den Puls in Form einer Kurve aufzuzeichnen [6]. Hierzu wurde ein Druckabnehmer der A. radialis aufgelegt, mit dessen Hilfe die Pulswelle visualisiert werden konnte. Weitere technische Änderungen von Frederick Akbar Mahomed, William Henry Broadbent und James Mackenzie ermöglichten es schließlich, neben der Amplitude die Pulswellenform zu interpretieren. Nach der Erfindung der Sphygmomanometrie durch Scipione Riva-Rocci im Jahr 1896 konzentrierte man sich auf die absoluten Blutdruckwerte, während die

Beachtung der Pulswellenform abnahm [7]. Gegen Ende des 20. Jahrhunderts entdeckte man durch die Erfindung neuer nicht-invasiver Untersuchungsmethoden die Messung der Pulswelle erneut. Heutzutage stehen interventionelle, Katheter-gestützten Verfahren und nicht-invasive Untersuchungsmethoden, die die arterielle Rigidity tonometrisch oder oszillometrisch erfassen, zur Verfügung.

Für die Beschreibung der arteriellen Gefäßsteifigkeit können mehrere Parameter und Messverfahren herangezogen werden. Am gängigsten ist die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Die tonometrische Messung der PWV basiert dabei auf der Abnahme der Pulswelle mit einem drucksensitiven Sensor zwischen zwei definierten Messpunkten. Am gebräuchlichsten ist die Bestimmung der carotid-femorale PWV, die in etwa der aortalen (zentralen) PWV (aoPWV) entspricht, am besten validiert ist und als nicht-invasiver Goldstandard gilt. Zunehmend finden auch oszillometrische Verfahren Anwendung. Die Ermittlung der PWV basiert dabei auf der Aufzeichnung der Pulswelle mittels Blutdruckmanschette am Oberarm, die nachfolgend, Software gestützt, in eine zentrale Pulswelle transformiert wird, aus der sich die aoPWV ableiten lässt. Es konnte gezeigt werden, dass oszillometrisch erhobene PWV-Werte solchen, die intraaortal während einer Koronarangiografie gemessen wurden, entsprechen [8]. Zusätzlich bieten diese Verfahren die Möglichkeit einer Analyse der Pulswelle. Die Pulswellenanalyse (PWA) liefert durch den Augmentationsindex (AIx), den zentralen Pulsdruck (CPP) und zentrale Blutdruckwerte weitere Informationen zur Beschreibung der Gefäßeigenschaften. Darüber hinaus stehen bildgebende Verfahren wie die Sonografie oder die Kernspintomografie zur Verfügung, die für die Bestimmung der Compliance und der Distensibilität herangezogen werden können.

1.1.1 Pulswellengeschwindigkeit

Die PWV dient als Maß für die Ausbreitungsgeschwindigkeit der vom Herzen erzeugten Druckwelle entlang der arteriellen Gefäße und wird durch folgende Formel beschrieben.

$$PWV \left(\frac{m}{s} \right) = \frac{\Delta L(m)}{\Delta t(s)}$$

Dabei entspricht Δt der Zeit, die von der Pulswelle benötigt wird, um die Entfernung ΔL zurückzulegen. Die PWV ist umso höher, je geringer die Dehnbarkeit eines Gefäßes ist, was sich mit der Gleichung nach Bramwell und Hill ausdrücken lässt [9].

$$PWV = \sqrt{\frac{1}{D \times \rho}}$$

D entspricht dabei der Distensibilität und ρ der Dichte des Blutes. Die PWV unterliegt regionären Unterschieden und nimmt entsprechend des Aufbaus des arteriellen Gefäßsystems mit den herznah gelegenen Gefäßen vom elastischen Typ und den weiter peripher gelegenen Arterien vom muskulären Typ von proximal nach peripher zu. Beträgt die PWV bei jungen, gesunden Erwachsenen in der Aorta ascendens (AAo) 4-5 m/s, liegt sie in der Aorta abdominalis bei 5-6 m/s und in den Iliakal- und Femoralarterien bereits bei 8-9 m/s [10].

Ab dem 30. Lebensjahr nimmt die PWV mit fortschreitendem Alter stetig zu und kann schließlich in älteren Bevölkerungsschichten oder im Rahmen verschiedener Erkrankungen Werte über 15 m/s annehmen [11].

1.1.2 Pulswellenanalyse

Die Pulswelle setzt sich aus einem ersten (P1) und einem zweiten Peak (P2) zusammen (siehe Abbildung 1). Während der erste Gipfel durch die vom linken Ventrikel erzeugte antegrade Welle erzeugt wird, entsteht der zweite Gipfel durch Pulswellenreflexionen, die retrograd verlaufen. Pulswellenreflexionen entstehen dort, wo es zu Impedanzänderungen kommt, wie es an Gefäßbifurkationen oder beim Übergang von den kleinen Arterien zu den Arteriolen der Fall ist. Bei Überlagerung der beiden Wellen stellt der sogenannte Inflektionspunkt den Zeitpunkt dar, an dem die reflektierte Welle in der AAo auf die erste Welle trifft. In jungen Jahren ist dies vorwiegend in der Diastole der Fall, sodass hierdurch die Koronarperfusion gefördert wird. Die Höhe der Amplitude wird als Pulsdruck bezeichnet und ist die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruckwert.

$$PP \text{ (mmHg)} = SBP - DBP$$

Die zusätzliche, vom Inflektionspunkt ausgehende Druckerhöhung der Amplitude wird als Augmentationsdruck (*augmentation pressure*, AP) bezeichnet und kann durch folgende Beziehung beschrieben werden:

$$AP \text{ (mmHg)} = P2 - P1$$

Der AIX ist der Anteil des Augmentationsdrucks am Pulsdruck und wird in % wie folgt angegeben.

$$AIX (\%) = \frac{AP}{PP} \times 100$$

Abhängig davon, wann die Pulswellenreflexionen in der Aorta eintreffen, kann die Augmentation einen negativen oder positiven Wert annehmen. Weiterhin liefert die PWA die Möglichkeit, den zentralen Blutdruckwert zu ermitteln, welcher sich vom peripheren Blutdruck unter physiologischen Umständen mitunter deutlich unterscheiden kann. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass in Abhängigkeit von der PWV die reflektierte Welle zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf die primär erzeugte Pulswelle trifft und sich so eine unterschiedliche Summation der Wellen ergibt.

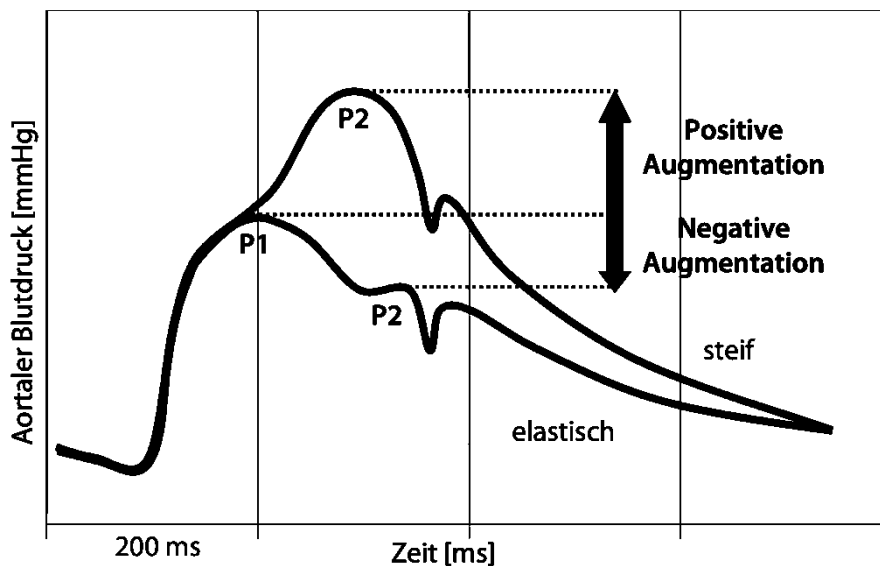


Abbildung 1: Pulswellenkontur der Aorta nach Nürnberger, 2012 [12]
(mit freundlicher Genehmigung)

Mit dem Alter und im Rahmen verschiedener Erkrankungen verliert die Aorta durch eine Zunahme der arteriellen Rigidität ihre Pufferkapazität für das linksventrikuläre Schlagvolumen. Dies führt zu einer Erhöhung des systolischen und mit der Zeit zu einem Abfall des diastolischen Blutdrucks. Durch die erhöhte PWV treffen zudem Pulswellenreflexionen verfrüht, d.h. zunehmend in der Systole, in der Aorta ein und aggravieren die obigen Veränderungen (siehe Abbildung 1). Etwa bis zum 50. Lebensjahr steigen sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck an. Nachfolgend

kommt es durch einen zunehmenden Elastizitätsverlust des arteriellen Systems und insbesondere in der Aorta zu einem Abfall des diastolischen Blutdrucks, während der systolische Wert weiter ansteigt, was sich in einem erhöhten Pulsdruck ausdrückt (siehe Abbildung 2). Der erhöhte zentrale systolische Blutdruck (CSBP) ist maßgebend für die kardiale Nachlast und führt bei Erhöhung zur Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Durch eine Abnahme des zentralen diastolischen Blutdrucks (CDBP) wird, bedingt durch eine verminderte Koronarperfusion, das Auftreten eines Myokardinfarkts begünstigt. Weiterhin kommt es durch die Erhöhung des Pulsdrucks zu Mikrozirkulationsstörungen an Gehirn und Nieren [1][13][14].

1.1.3 Compliance und Distensibilität

Die Messung der Compliance und der Distensibilität der großen Gefäße, z.B. der Aorta oder der ACC, kann direkt mit Hilfe bildgebender Untersuchungen erfolgen. In Abhängigkeit einer definierten Änderung des Blutdrucks und bei fixierter Gefäßlänge stellt die Compliance die absolute Änderung des Gefäßdurchmessers oder der Fläche dar, während die Distensibilität die relative Änderung des Gefäßdurchmessers oder der Fläche wiedergibt [14].

Hierfür werden primär die vaskuläre Duplexsonografie und die Magnetresonanztomografie herangezogen. Nach Darstellung des jeweiligen Gefäßes können Compliance und Distensibilität in Abhängigkeit vom Gefäßdiameter oder der intraluminalen Fläche und dem Blutdruck bestimmt werden.

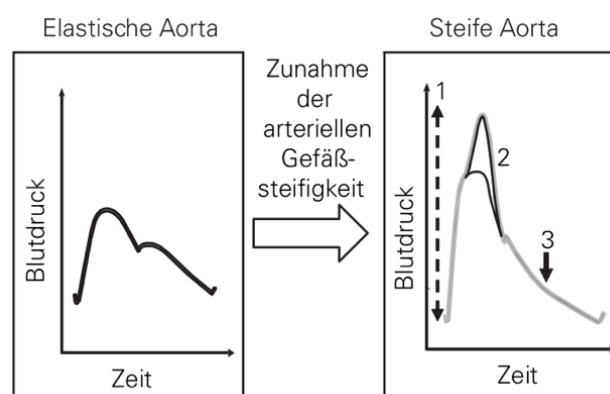


Abbildung 2: Veränderung der Aorta bei zunehmendem Verlust der Compliance modifiziert nach Nürnberger, 2007 [14]

(mit freundlicher Genehmigung)

Die Abnahme der aortalen Compliance geht mit folgenden Veränderungen einher: Anstieg von Pulsdruck (1) und systolischem Blutdruck (2), Abfall des diastolischen Blutdrucks (3)

1.1.4 Endothelfunktion

Das Endothel bildet als Tunica intima die luminale Gefäßschicht. Neben seiner Barrierefunktion ist das Endothel als endokrines und parakrines Organ an einer Reihe weiterer Funktionen wie der Regulation von Gerinnungsprozessen, der Adhäsion von Mono- und Leukozyten, der Proliferation glatter Muskelzellen und der Blutdruckregulation beteiligt [15]. Das Endothel beeinflusst die Kontraktilität der Media und somit den arteriellen und arteriolären Gefäßtonus. Letzterer wird einerseits durch vasokonstriktorische Effekte des sympathischen Nervensystems und physikalische Reize (Blutflussänderung u.a.), andererseits durch verschiedene vasoaktive Mediatoren bestimmt und stellt so physiologischerweise den Sauerstoffbedarf des Gewebes sicher. Stickstoffmonoxid (NO) nimmt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle ein [16]. Aus L-Arginin synthetisiert bedarf es zur Bildung von NO des Enzyms der endothelialen NO-Synthase (eNOS) [17]. Sie bildet Calcium- und Calmodulin-abhängig NO, welches seinerseits die intrazelluläre Guanylatzyklase induziert. Dadurch kommt es zu einer Zunahme an zyklischem Guanosinmonophosphat, was letztlich in einer Relaxation glatter Muskelzellen und konsekutiv in einer Vasodilatation resultiert [18]. Neben Acetylcholin als Transmitter parasymphatischer Neurone führen auch Scherkräfte, wie sie im Zuge eines erhöhten Blutflusses auftreten, zu einer Induktion der eNOS und damit zur sogenannten, Hyperämie induzierten, flussvermittelten Vasodilatation (FMD). Die FMD lässt sich Ultraschall-gestützt darstellen [19][20]. Weiterhin können auch Biomarker Aufschluss über die Funktion des Endothels geben.

Während PWV und PWA sowie Compliance und Distensibilität ein Maß für strukturelle Gefäßsteifigkeit sind, kann die FMD Informationen über funktionelle Gefäßeigenschaften liefern [21]. Als Endotheldysfunktion wird der partielle oder gänzliche Verlust der endothelialen Funktionen bezeichnet.

1.1.5 Klinische und prognostische Bedeutung

Es konnten zahlreiche Faktoren identifiziert werden, die mit einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit einhergehen. Neben dem Alter [22][23] zählen klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie [24], Nikotinabusus [25], Adipositas [26] und Bewegungsmangel [27], Glukosetoleranzstörungen [28][29] und Diabetes [29] sowie Hypercholesterinämie [30] zu den Risikofaktoren einer erhöhten Gefäßrigidität. Darüber hinaus sind erhöhte Spiegel an Homocystein [31] und C-reaktivem Protein (CRP) [32][33] ebenso mit einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit assoziiert wie genetische Prädispositionen für myokardiale Ischämien [34], arterielle

Hypertonie [35] und genetische Polymorphismen [36]. Assoziationen konnten auch mit endothelialer Dysfunktion, Intima-Media-Dicke (IMT) der ACC [37] und LVH [38] beschrieben werden.

In den Empfehlungen der gemeinsamen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Hypertonie (European Society of Hypertension, ESH) und Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) hat die Bestimmung der PWV als Biomarker zur Risikostratifikation bei Hypertonikern seit dem Jahr 2007 Eingang gefunden und findet sich auch in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [39]. Dabei wird nach Überarbeitung mit Empfehlung zur einheitlichen Messung der Distanz zwischen A. carotis und A. femoralis seit 2013 ein Grenzwert von 10 m/s angenommen, welcher auch für oszillometrische Messverfahren empfohlen ist [4][40].

Neben kardiovaskulären Erkrankungen wie der koronaren Herzerkrankung [41][42], arterieller Hypertonie mit späterem tödlichem zerebrovaskulärem Insult [43] und Herzinsuffizienz [44] lässt sich auch bei einigen nicht-primär kardiovaskulären Erkrankungen eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit feststellen. In diesem Zusammenhang sind Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis [45][46] und allen voran die terminale Niereninsuffizienz [47] zu nennen. Blacher et al. konnten 1999 an 241 europäischen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung erstmals zeigen, dass die PWV ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität ist [48]. Wenig später zeigten Shoji et al. dies auch in einer japanischen Population und konnten darüber hinaus feststellen, dass auch die Distensibilität der ACC, unabhängig von der IMT, einen Vorhersagewert für kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten an der Hämodialyse (HD) besitzt [49][50]. Weiterhin konnte demonstriert werden, dass eine Reduktion der arteriellen Rigidität mit einem verbesserten Überleben bei Dialysepatienten einhergeht [51].

Der prädiktive Wert der arteriellen Gefäßsteifigkeit bestätigte sich in einigen prospektiven Studien auch bei Hypertonikern, älteren Patienten und in der Allgemeinbevölkerung [52]. Bei Hypertonikern konnte nebst der Bedeutung der PWV für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität auch ein Vorhersagewert für das Auftreten tödlicher Schlaganfälle aufgedeckt werden [41][43][53]. Einen ähnlich hohen prädiktiven Wert für die Sterblichkeit besitzen zentraler Alx und CPP bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [47][54] und Hypertonikern [55]. Der Einfluss von Pulswellenreflexionen auf Alx, Pulsdruck und systolischen Blutdruck wird durch Zeitpunkt und Ausmaß der Pulswellenreflexion bestimmt. Während der Zeitpunkt des

Eintreffens reflektierter Pulswellen in der Aorta von PWV, Körpergröße und Herzfrequenz abhängt, wird das Ausmaß durch den peripheren Widerstand bestimmt, der seinerseits maßgeblich durch das Endothel reguliert wird. Die endotheliale Dysfunktion ist früher Indikator der Atherosklerose [56] und Vorläufer struktureller arterieller Gefäßsteifigkeit bei chronischer Niereninsuffizienz [21][57]. In der Allgemeinbevölkerung kann die Endothelfunktion als wichtiger prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse herangezogen werden [58] und zeigt eine Assoziation mit LVH [59]. Bei Dialysepatienten ist eine endotheliale Dysfunktion mit kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität assoziiert [60][61].

1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Definiert als eine länger als drei Monate anhaltende und langsam progrediente funktionelle oder strukturelle renale Störung unterschiedlicher Ätiologie, führen chronische Nierenerkrankungen (*chronic kidney disease*, CKD) zu einer Reihe von Veränderungen, die die Funktionsweise des Organismus massiv beeinträchtigen. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass die Niere neben ihrer Funktion der Exkretion harnpflichtiger Substanzen und der Regulation des Volumen-, Elektrolyt und Säure-Basen-Haushaltes als endokrines Organ eine Schlüsselrolle in der Erythropoese, des Mineralstoffwechsels und der Blutdruckregulation einnimmt. Dies mündet – bei Progress der Nephropathie – in renaler Anämie, renaler Osteodystrophie und arterieller Hypertonie. Anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als Maß des pro Zeiteinheit durch die Glomeruli filtrierte Volumens lassen sich chronische Nierenerkrankungen in fünf Schweregrade einteilen. Beträgt die GFR physiologischerweise ca. 120 mL/min/1,73m², so bezeichnet man eine glomeruläre Filtrationsrate <15 mL/min/1,73m² als Stadium 5 der chronischen Nierenerkrankung oder als terminale Niereninsuffizienz (*end-stage kidney disease*, ESKD), was in der Regel ein Nierenersatzverfahren zur Folge hat. Ergänzend liefert der Grad der Albuminurie als sensitiver Marker für die Entwicklung einer drohenden späteren Dialysepflichtigkeit und wichtiger prognostischer Faktor für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen (und kardiovaskulärer Mortalität) zusätzliche prognostische Informationen und findet seit 2012 in den Leitlinien nach KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) Berücksichtigung [62]. Die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz ist in Tabelle 1 dargestellt. Eine eingeschränkte GFR und das Vorliegen einer Albuminurie sind mit einer erhöhten kardiovaskulären Komorbidität und erhöhten Hospitalisierungsraten [63], kardiovaskulären Ereignissen [64] und Tod [65] vergesellschaftet. Obwohl chronische

Nierenerkrankungen häufig mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus einhergehen, konnte gezeigt werden, dass diese nur zum Teil das kardiovaskuläre Risiko bedingen und darüber hinaus nicht-klassische Risikofaktoren wie Inflammation und oxidativer Stress, Störungen des Elektrolyt- und Mineralstoffwechsels sowie Anämie zum kardiovaskulären Risiko beitragen [66]. Bereits bei einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion kann ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ausgemacht werden, welches mit dem Progress der Nierenerkrankung zunimmt und insbesondere ab dem Stadium 3b von entscheidender Bedeutung ist [64].

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO [62]

		Stadien der Albuminurie in mg/24 Stunden		
		A1	A2	A3
GFR-Stadien in mL/min/1,73 m ²		<30	30-300	>300
	G1 >90			
	G2 89-60			
	G3a 59-45			
	G3b 44-30			
	G4 29-15			
	G5 <15			
Progressions- und kardiovaskuläres Risiko		geringeres Risiko	moderates Risiko	hohes Risiko
		sehr hohes Risiko		

1.2.1 Terminale Niereninsuffizienz

Rund 700 Millionen Menschen waren im Jahr 2017 weltweit von einer chronischen Nierenerkrankung betroffen [67]. Lässt sich der Krankheitsprozess nicht verlangsamen münden chronische Nierenerkrankungen häufig in eine terminale Niereninsuffizienz, die in der Regel ein Nierenersatzverfahren oder eine Nierentransplantation erfordert. Im Jahr 2010 waren weltweit 2,6 Millionen Menschen von einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz betroffen. Eine Anzahl, die sich bis zum Jahr 2030 verdoppelt haben könnte [68]. Auch in der Bundesrepublik Deutschland ist von einer deutlichen Zunahme dialysepflichtiger Nierenerkrankungen auszugehen. Nach Berechnungen auf Datengrundlage der gesetzlichen Krankenversicherungen könnte sich bis ins Jahr 2040 eine Zunahme der chronisch dialysepflichtigen

Nierenerkrankungen von 20-23% eingestellt haben [69]. Die beiden führenden Ursachen einer chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz in der Bundesrepublik Deutschland sind die diabetische Nephropathie und die vaskuläre, hypertensive Nephropathie. Es folgen Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen und tubulo-interstitielle Nephropathien [70]. Komorbiditäten und Behandlungskosten in dieser Patientengruppe sind hoch, was sich in einem schwierigen klinischen Management und nicht zuletzt auch in einer erheblichen sozioökonomischen Herausforderung äußert [69][71]. Um so wichtiger sind Prävention und die Prüfung neuer Therapieansätze zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankungen und deren Folgen, die eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses erwirken könnten.

1.2.2 Kardiorenale und renokardiale Syndrome

Herz und Nieren sind physiologischerweise durch humorale Faktoren und Mediatoren eng mit einander verbunden. Stellt sich eine pathologische Alteration des einen Organs ein, kann diese das jeweilig andere in Mitleidenschaft ziehen. Erkrankungen, die Herz und Nieren gleichzeitig betreffen, können je nachdem, welches Organ ursprünglich erkrankt ist, als kardiorenale oder renokardiale Syndrome bezeichnet werden. Die Einteilung der kardiorenenalen Syndrome (KRS oder CRS) erfolgt nach Ronco et al. in fünf Subtypen nach primär betroffenem Organ und klinischer Verlaufsform (siehe Tabelle 2) [72]. Gemeinsamkeiten sind die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und des sympathischen Nervensystems, die sowohl durch eine Herz- als auch eine Niereninsuffizienz ausgelöst werden kann.

Tabelle 2: Einteilung der kardiorenenalen Syndrome nach Ronco et al. [72]

CRS Typ 1 kardiorenal	Akute Herzinsuffizienz mit konsekutivem akutem Nierenversagen
CRS Typ 2 kardiorenal	Chronische Herzinsuffizienz mit chronisch progredienter Nierenerkrankung
CRS Typ 3 renokardial	Akutes Nierenversagen mit konsekutiver akuter Herzinsuffizienz
CRS Typ 4 renokardial	Chronische Nierenerkrankung mit konsekutiver progredienter Herzinsuffizienz und/oder erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse
CRS Typ 5 systemisch	Systemische Störungen (z.B. Sepsis, Vaskulitis, Amyloidose), die zu einer kombinierten renalen und kardialen Insuffizienz führt

Beim CRS Typ 4 entstehen kardiale Folgeschäden wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod auf dem Boden einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz, weshalb es auch als chronisches renokardiales Syndrom bezeichnet wird. Die kardiovaskuläre Morbidität, die mit chronischen Nierenerkrankungen einhergeht, umfasst atherosklerotische und arteriosklerotische Alterationen sowie die Ausbildung einer Kardiomyopathie. Atherosklerotische Veränderungen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Dialysepatienten sind ausgeprägt und unterscheiden sich dabei von der Atherosklerose der Allgemeinbevölkerung [73][74]. Arteriosklerotische Veränderungen im Sinne einer Mediaerkrankung, die zu einem Elastizitätsverlust der Gefäße führen, können bereits bei jungen Erwachsenen und auch bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung häufig vorgefunden werden und korrelieren mit dem Grad der chronischen Nierenfunktionsverschlechterung [75][76][77].

1.2.3 Kardiovaskuläres Risiko bei terminaler Niereninsuffizienz

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Haupttodesursache bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die kardiovaskuläre Mortalität ist verglichen mit der Allgemeinbevölkerung rund 30-fach erhöht und mit knapp 50% die häufigste zum Tode führende Ätiologie in dieser Patientengruppe [3]. Eine akzelerierte Atherosklerose und ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt kann bereits in frühen Stadien chronischer Niereninsuffizienz beobachtet werden. Obwohl atherosklerotische Veränderungen auch bei Dialysepatienten weit verbreitet sind [78][79], handelt es sich bei der kardiovaskulär assoziierten Mortalität weniger um einen Tod infolge eines akuten Myokardinfarktes als vielmehr um einen plötzlichen Herztod. In den Vereinigten Staaten ist die kardiovaskulär assoziierte Mortalität bei Dialysepatienten in nahezu 80% auf einen plötzlichen Herztod zurückzuführen und bei Betrachtung der Gesamtmortalität unter HD-Patienten konnte als tödliches Ereignis in einem Viertel der Fälle ein plötzlicher Herztod ausgemacht werden [80][81]. Charakteristischerweise gehen chronische Nierenerkrankungen mit der Entwicklung einer LVH einher. Sie kann bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz vorgefunden werden und schreitet mit Progress der Niereninsuffizienz fort. Bei Beginn der Dialysebehandlung weisen etwa drei Viertel der Patienten eine erhöhte linksventrikuläre Masse (LVM) auf [82]. Das kardiovaskuläre System von Dialysepatienten sieht sich – im Sinne einer erhöhten Vor- und Nachlast – dauerhaft gesteigerten Volumen- und Druckbelastungen ausgesetzt. An Vorlast assoziierten Faktoren sind primär chronische Volumen- und Salzüberladung zu nennen. Darüber hinaus beeinflussen Anämie und Dialyseshunts die Situation ungünstig. Die erhöhte Nachlast begründet sich im häufigen Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer

erhöhten arteriellen Gefäßrigidität. Einerseits steigt durch die Hypertrophie der Kardiomyozyten der kardiale Sauerstoffbedarf, andererseits kommt es durch Fibrosierung des Myokards durch eine Rarefizierung der Kapillaren zu einem verminderten Sauerstoffangebot, wodurch das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz begünstigt wird [83]. So findet sich in über einem Drittel der Patienten bei Dialysebeginn eine Herzinsuffizienz, die die Prognose dieser Patienten maßgeblich ungünstig beeinflusst [84][85].

1.3 Vaskuläre Funktion bei chronischer Niereninsuffizienz

Das arterielle System von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist durch eine ausgeprägte Voralterung gekennzeichnet. Diese ist bedingt durch die eingeschränkte Exkretion vasotoxischer Substanzen, einen Zustand chronischer Inflammation sowie metabolischen und hormonellen Störungen. Charakteristische Befunde an Gefäßen von Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz sind eine verdickte Tunica media mit relativ erhöhtem Kollagenanteil und Rarefizierung der elastischen Lamellen [86]. Darüber hinaus weisen Dialysepatienten eine ausgeprägte Gefäßkalzifizierung und eine spezifische Lipidzusammensetzung atherosklerotischer Plaques auf, die die vaskuläre Funktion zusätzlich einschränken [73][86]. Die Mechanismen, die zu einer zunehmenden arteriellen Steifigkeit im Zuge chronischer Nierenerkrankungen führen, gleichen den physiologischen Vorgängen des Alterns und den Pathomechanismen im Rahmen von Erkrankungen wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus [21].

1.3.1 Pathophysiologie

Die Gefäßveränderungen, die sich mit fortschreitendem Alter und – beschleunigt – bei chronischen Nierenerkrankungen einstellen, spielen sich vorwiegend in der Tunica media ab und sind gekennzeichnet durch Veränderungen der hier lokalisierten EZM, die im Wesentlichen aus Kollagen und Elastin besteht, sowie durch Alterationen der vaskulären glatten Muskelzellen (*vascular smooth muscle cells*, VSMC). Es wird angenommen, dass die repetitive mechanische Belastung durch den Blutdruck zu irreversiblen Brüchen in den Elastinlamellen führt. Darüber hinaus führt die Aktivierung von Serinproteasen und Matrix-Metalloproteasen zu einem enzymatischen Abbau des Elastins [87]. Durch den mechanischen Stress scheint weiterhin ein Remodelingprozess der VSMC induziert zu werden, was zu einem weiteren Versteifungsprozess beiträgt [88]. In vitro konnte gezeigt werden, dass die mechanische Belastung eine wesentliche Determinante der Genexpression, des Phänotyps und der Größe von VSMC ist

[89][90][91]. Darüber hinaus wird eine zunehmend gestörte Interaktion zwischen EZM und Zelle als relevant für eine vermehrte Versteifung der Arterienwand angesehen. Dies ist durch Verlust von Elastinrezeptoren bedingt, was in einer zunehmenden Entkopplung zwischen EZM und VSMC in der Tunica media mündet [92]. Neben dem Elastin verändert sich auch das Kollagen. Die Media der Aorta zeichnet sich dabei durch eine Akkumulierung des Kollagens aus [93]. Weiterhin kommt es durch Quervernetzungen zu Änderung der strukturellen Beschaffenheit des Kollagens. Diese werden durch sog. fortgeschrittene Glykosylierungsendprodukte (*advanced glycation endproducts*, AGEs) hervorgerufen [94], deren Konzentrationen in der Aorta sich im Alter und im Zuge von Erkrankungen wie Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung als erhöht erweisen [95][96]. Eine vaskuläre Mineralisierung durch Ablagerungen von Hydroxyapatit-Kristallen in der *Tunica intima* und *media* liefert darüber hinaus einer zunehmenden arteriellen Rigidität Vorschub. Während die Kalzifizierung der Intima in Form fokaler atherosklerotischer Plaques auftritt, betrifft der Kalzifizierungsprozess der Media sowohl elastische Fasern als auch VSMC. Die Kalzifizierung der Media wird als Mönckeberg-Sklerose bezeichnet und tritt häufig in Zusammenhang mit chronischen Nierenerkrankungen oder Diabetes auf [86][97].

Die pathomechanistischen Zusammenhänge der Gefäßvoralterung bei chronischen Nierenerkrankungen sind komplex und beinhalten noch einige ungeklärte Fragen. Es kann jedoch eine multifaktorielle Genese bestehend aus chronischer Inflammation, urämischen Toxinen, erhöhter Sympatikusaktivität, oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion sowie vaskulären Kalzifikationen angenommen werden. Durch Akkumulation urämischer Toxine kommt es bei chronischen Nierenerkrankungen zu einem Ungleichgewicht zwischen hemmenden und begünstigenden Faktoren vaskulärer Kalzifikation [98]. Hervorzuheben ist in diesem Kontext der dysregulierte Calcium-Phosphat-Haushalt. Insbesondere die abnehmende Exkretion von Phosphat hat Auswirkungen auf die arterielle Funktion und Struktur. Hohe Serumkonzentrationen an Phosphat können dazu führen, dass über die Stimulation von Toll-like Rezeptoren und nachfolgender Aktivierung von NF- κ B vaskuläre Kalzifikationsprozesse in VSMC induziert werden. Darüber hinaus können sich bei hohen Konzentrationen an Phosphat die VSMC zu osteoblastären Zellen transformieren [88]. Hormone, wie zum Beispiel Vitamin D oder der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (*fibroblast growth Faktor 23*, FGF-23), die in die Regulation des Mineralstoffwechsels eingreifen, könnten ebenso in der Pathogenese arterieller Steifigkeit bei chronischen Nierenerkrankungen eine Bedeutung

haben [99]. Die Anhäufung von AGEs und Harnsäure sowie weiterer Substanzen wie asymmetrisches Dimethylarginin und Endothelin-1 wirkt ebenfalls vasotoxisch. Einerseits haben diese Substanzen Effekte auf die Morphologie und Proliferation der VSMC und des Kollagens, andererseits führt deren Einfluss auf die eNOS zu endothelialer Dysfunktion [21]. Eine weitere maßgebliche Determinante beschleunigter vaskulärer Alterungsprozesse ist ein Zustand chronischer Inflammation. Dies lässt sich sowohl im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen [100], als auch bei anderen Erkrankungen mit immanenter Inflammation erkennen [46][101]. Chronische Nierenerkrankungen gehen mit erhöhten Konzentrationen an Akute-Phase-Proteinen und proinflammatorischer Zytokine wie dem CRP, Interleukin-6 (IL-6) oder dem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) einher [102][103]. An immunhistochemisch aufbereiteten Präparaten von Arterien, die während Bypassoperationen entnommen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Gefäße von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bereits in frühen Stadien eine erhöhte CRP-Expression und eine Kalzifikation der Tunica media aufweisen, die sich in späteren Stadien weiter manifestiert [104]. Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz führen darüber hinaus Dialysebehandlungen zu einer Aktivierung des Immunsystems, wodurch zusätzlich eine chronische Inflammation unterhalten wird [21]. Die Höhe des CRPs ist bei Dialysepatienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und eine mögliche Determinante eines verminderten Therapieansprechens pharmakologischer Interventionen in dieser Population [105][106]. Als Konsequenz der chronischen Entzündung kommt es durch Mangel an NO und Akkumulation oxidativer Radikaler zu endothelialer Dysfunktion und oxidativem Stress einerseits und durch Hypertrophie der VSMC und einer Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen zu struktureller arterieller Steifigkeit andererseits [101]. Als ein wesentlicher Faktor, der die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine triggert und zu vaskulären Remodelingprozessen beiträgt, gelten die Effekte von Angiotensin II und Aldosteron [107].

1.3.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das RAAS ist eines der wichtigsten vasoaktiven Systeme und maßgeblich an der Regulation des Blutdrucks beteiligt. Seine Aktivierung erfolgt dabei unter anderem durch das sympathische Nervensystem. Eine gesteigerte Aktivität des RAAS findet sich im Zuge chronischer Nierenerkrankungen, hat beträchtliche Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und trägt damit wesentlich zur Entwicklung eines CRS (CRS Typ 4) bei [108]. Im Hinblick auf das kardioresnale System spielen seine Wirkungen auch jenseits seiner Effekte auf den Blutdruck eine bedeutende Rolle. So konnte gezeigt

werden, dass Angiotensin II die Expression von IL-6 durch VSMC induziert und die Ausschüttung von TNF- α stimuliert [109][110]. Erhöhte Aldosteronkonzentrationen sind unabhängig vom Blutdruck mit kardiovaskulären Remodelingprozessen und vaskulärer Inflammation assoziiert [111][112]. Darüber hinaus ist Aldosteron mit hohen Konzentrationen an inaktivem Matrix-Gla-Protein assoziiert, einem der potentesten natürlichen Inhibitoren arterieller Kalzifizierung [113]. Mehrfach konnte gezeigt werden, dass Patienten mit primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie eine gesteigerte arterielle Gefäßsteifigkeit, eine erhöhte IMT und eine Beeinträchtigung der endothelialen Funktion aufweisen [114][115][116][117].

1.3.3 Therapiemöglichkeiten und Stand der Forschung

In randomisierten Studien bei Dialysepatienten erwiesen sich diejenigen Medikamente, die in der Allgemeinbevölkerung durch die Reduktion koronarer Ereignisse zu einem verbessertem Überleben führen, als unwirksam, sodass trotz des hohen kardiovaskulären Risikos in diesem Kollektiv keine effektive medikamentöse Interventionsmöglichkeit verfügbar ist [118][119][120]. Weitere pharmakologische Interventionen wie der Einsatz von Calcimimetika hatten gleichermaßen keinen Effekt auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse [121].

Obwohl die Basistherapie zur Inhibierung des RAAS aus Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern (*angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACEi) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) besteht, stellen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) eine effektive Ergänzung in der Reduktion von Remodelingprozessen und somit in der Verbesserung der kardiovaskulären Funktion dar [122]. Der Einsatz von MRA ist gängige Praxis in der Herzinsuffizienztherapie, nachdem sowohl ein verbessertes Gesamtüberleben als auch eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate in groß angelegten Interventionsstudien gezeigt werden konnte [123][124][125].

Bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus konnte gezeigt werden, dass nach Adrenalectomie eine signifikante Reduktion der PWV erreicht wurde [126]. Durch eine MRA-Behandlung ließ sich weiter eine verbesserte Endothelfunktion feststellen [117]. In randomisierten Studiendesigns ließ sich darüber hinaus durch die tägliche Einnahme von Spironolacton oder Eplerenon eine Reduktion der arteriellen Steifigkeit bei Hypertonikern [127][128][129] sowie bei hypertensiven Diabetikern [130] und geriatrischen Patienten mit Hypertonie [131] nachweisen. Edwards et al. gelang es, an 112 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz in den Stadien 2 und 3 in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) nach einer 40-wöchigen täglichen Einnahme

von 25 mg Spironolacton zusätzlich zu einer bestehenden RAAS-Blockade mittels ACEi oder ARB eine signifikante Abnahme von aoPWV und Alx und eine Zunahme der aortalen Distensibilität im Vergleich zur Placebogruppe zu demonstrieren [132]. Boesby et al. konnten bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) nach 24-wöchiger zusätzlicher RAAS-Blockade mit Eplerenon eine Reduktion des Alx in der Interventionsgruppe feststellen, wohingegen dies für die PWV nicht gelang [133]. Bei Dialysepatienten wird eine RAAS-blockierende Therapie kontrovers diskutiert. Eine jüngst erschienene Meta-Analyse von Rodriguez et al, die den Effekt verschiedener pharmakologischer Interventionen auf die zentrale PWV untersucht, konnte demonstrieren, dass eine Therapie mittels ACEi oder ARB in randomisierten Placebo-kontrollierten oder randomisierten *head-to-head* Studien mit Calciumkanalblockern nicht zu einer signifikanten Reduktion der aortalen Gefäßsteifigkeit führt (siehe Tabelle 3) [134]. Randomisierte Vergleichsstudien mit Betarezeptorblockern liefern diskrepante Resultate. Insgesamt zeigen sich große methodische Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdosis, der Therapiedauer und der Einschlusskriterien.

Tabelle 3: Effekt von RAAS inhibierenden Interventionen auf die arterielle Gefäßsteifigkeit bei terminaler Niereninsuffizienz nach Rodriguez et al. [134]

Autor	Studiendesign	Intervention (n)	Vergleich (n)	Alter (Jahre)	Dauer (Monate)	Effekt mittlere Differenz (95% CI) (m/s) <i>p</i> =
Pannier et al. [135]	Randomisiert Cross-over	Quinapril (n = 12)	Placebo Cross-over	53±12	172 h	-1.40 (-4.6, 1.8) <i>p</i> = 0.39
Yu et al. [136]	Parallel RCT	Ramipril (n = 24)	Placebo (n = 22)	45±13 vs. 48±14	12	-0.40 (-2.31, 1.51) <i>p</i> = 0.68
Peters et al. [137]	Parallel RCT	Irbesartan (n = 26)	Placebo (n = 30)	62±14 vs. 61±16	12	0.40 (-0.7, 1.5) <i>p</i> = 0.49
London et al. [138]	Parallel RCT	Perindopril (n = 14)	Nitrendipin (n = 10)	55±3 vs. 52±5	12	-0.33 (-1.25, 0.59) <i>p</i> = 0.48
Sun et al. [139]	Parallel RCT	Losartan (n = 33)	Bisoprolol (n = 32)	57±10 vs. 59±10	12	-0.5 (-0.70, -0.31) <i>p</i> = 0.021
Georgianos et al. [140]	Parallel RCT	Atenolol (n = 60)	Lisinopril (n = 49)	52±12 vs. 53±13	6	-14.8% (1.5%, 28.5%) <i>p</i> = 0.03

Der Effekt einer MRA-Therapie auf die vaskuläre Funktion bei Dialysepatienten wurde bislang kaum untersucht. In einer kleinen Placebo-kontrollierten Studie mit 14 HD-Patienten stellten Flevari et al. nach 4-monatiger Behandlung mit 25 mg Spironolacton dreimal pro Woche im Interventionsarm gegenüber der Placebogruppe eine verbesserte Endothelfunktion fest [141]. Lin et al. konnten an 198 HD- und Peritonealdialysepatienten

(PD-Patienten) nach 2-jähriger Therapie mit 25 mg Spironolacton täglich darüber hinaus eine verbesserte FMD beobachten [142].

Vor dem Hintergrund, dass die Parameter arterieller Gefäßsteifigkeit bei Dialysepatienten von großer prognostischer Bedeutung sind und die Verlangsamung beschleunigter vaskulärer Alterungsprozesse mit einem verbesserten Überleben verbunden ist, sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen geklärt werden.

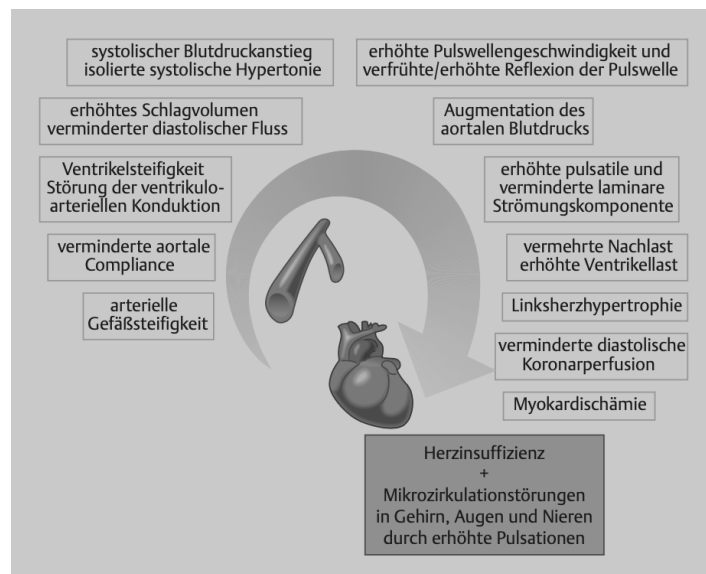


Abbildung 3: Vaskulo-kardiales Kontinuum modifiziert nach Middeke, 2017 [1]
(mit freundlicher Genehmigung)

1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde evaluiert, ob (1) die oszillometrisch ermittelten Parameter PWV und Alx mit sonografisch und MR-tomografisch gemessenen Elastizitätsparametern, mit klinischen und demographischen Parametern sowie mit verschiedenen Biomarkern korrelieren, (2) der MRA Spironolacton einen Effekt auf die arterielle Gefäßsteifigkeit bei HD-Patienten hat und (3) inflammatorische Biomarker und Biomarker des Mineralstoffwechsels Einfluss auf eine „Destiffening-Therapie“ mit MRA haben.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Arbeit ist Teil der prospektiv angelegten randomisierten kontrollierten multizentrischen Doppelblindstudie „MiREnDa“ (Mineralocorticoid Receptor Antagonists in End Stage Renal Disease), die am 24. September 2012 unter der Nummer NCT01691053 in der europäischen Datenbank klinischer Studien (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database, EudraCT) unter clinicaltrials.gov erstmals registriert wurde. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Änderung des linksventrikulären Masseindex (LVMi), gemessen mittels Kardio-MRT. Dieser Teil befasst sich mit dem Einfluss des MR-Antagonisten Spironolacton auf die im Studienprotokoll vor Studienbeginn festgelegten vaskulären Funktionsparameter PWV und PWA, Distensibilität der ACC sowie Compliance der thorakalen Aorta und ACC und der FMD der A. brachialis, die in der Studie als sekundäre Endpunkte erhoben wurden. Die Durchführung der Studie erfolgte mit Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und unter Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).

2.1 Ethik, Patienten- und Datensicherheit

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums (Antragsnummer AZ-181/11_ff) der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurde die Studie nach den geltenden Landesgesetzen, den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien zur guten klinischen Praxis (good clinical practice, ICH-GCP) durchgeführt. Nach Studieneinschluss wurde allen Studienteilnehmern eine studienspezifische Patienten-Identifikationsnummer (Pat-ID) zugeteilt. Sämtliche patientenbezogenen Daten und Befunde lagen dem betreuenden Studienteam ausschließlich pseudonymisiert vor. Zur Sicherstellung einer raschen Entblindung im Falle eines Auftretens (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse, insbesondere dem Auftreten von potentiell MRA-Therapie assoziierter Hyperkaliämien, wurden Sicherheitsvorkehrungen implementiert. Sämtliche Studienaktivitäten, einschließlich des Umgangs und der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Patienten- und Datensicherheit, unterlagen der regelmäßigen Kontrolle durch ein zu diesem Zweck gebildetes Datenüberwachungskomitee (data safety and monitoring board, DSMB). Persönliche und medizinische Daten, die während der Studie erhoben wurden, unterliegen dem Datenschutz. Ein schriftliches Einverständnis lag von jedem

Teilnehmendem vor, bevor der Studieneinschluss erfolgte oder eine sonstige Studienhandlung vorgenommen wurde.

2.2 Patienten

Die Studienpopulation bestand aus HD-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Sowohl das Screening als auch die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte durch 20 Dialysezentren in Bayern, Hessen und Rheinland-Pfalz, die an der Studie teilgenommen haben. Bei Erfüllung der Einschlusskriterien und gleichzeitigem Nicht-Erfüllen der Ausschlusskriterien wurden die Patienten mit geeignetem Studienprofil nach Erhalt der unterschriebenen Einverständniserklärung (informed consent) eingeschlossen.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Schriftlicher informed consent
- Lebensalter >18 Jahre
- HD seit mindestens 3 Monaten
- Mindestens drei Dialysebehandlungen pro Woche

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Kontraindikationen für Kardio-MRT (z.B. implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Herzschrittmacher oder Metallimplantate)
- Behandlung mit einem MRA innerhalb der letzten 6 Monate
- Durch den Nephrologen geschätzte Lebenserwartung <12 Monate
- In der Krankengeschichte wiederkehrende Hyperkaliämien, definiert als ein Kaliumwert >6.5 mmol/L vor der Dialyse, welcher in den letzten 3 Monaten vor Einschluss in die Studie \geq drei Mal aufgetreten ist
- Hohes Risiko, eine Hyperkaliämie zu entwickeln (Kaliumwert vor Dialyse 6.0 mmol/L), ebenso einen zu erwartenden Anstieg von 0.4 mmol/L bei Prädialyse-Spiegel berücksichtigend (Beurteilung durch den Nephrologen)
- Hypotension (systolischer Wert <100 mmHg)
- Planung einer Lebendnierentransplantation innerhalb der erwarteten Studiendauer
- Sämtliche akute Erkrankungen innerhalb der letzten vier Wochen, die nach Einschätzung des Nephrologen eine Studienteilnahme ausschließen
- Nicht-amenorrhöische Frauen im gebärfähigen Alter ohne verlässliche Kontrazeption, Schwangerschaft oder Frauen während der Stillzeit

- Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Spironolacton
- Non-Compliance

2.3 Studiendesign und Studienablauf

Nach Screening durch den jeweiligen Nephrologen am Dialysezentrum und anschließendem Erhalt des durch den Studienpatienten unterzeichneten informed consent erfolgte der Studieneinschluss mit einer nachfolgenden Screening-Untersuchung. Anschließend wurde eine zwei- bis vierwöchige Placebo-run-in-Phase durchlaufen, während dieser vor jeder HD-Behandlung jeweils ärztliche Visiten stattfanden. Diese Untersuchungen wurden bis zum Abschluss der Studie durchgeführt und umfassten die Dokumentation der Vitalparameter, des Kaliumwertes vor Dialyse und des Körpergewichts sowie unerwünschter Ereignisse. Konnte innerhalb der Placebo-run-in-Phase eine ausreichende Compliance der Medikamenteneinnahme erreicht werden, unterzogen sich die Studienteilnehmer einem detaillierten kardiovaskulären Assessment (Baseline- bzw. Woche-0-Untersuchung) an einem der drei Universitätszentren (Universitätsklinikum Würzburg, Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Frankfurt am Main). In diesem Zuge wurden auch die Messungen zur vaskulären Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit durchgeführt. Hiernach erfolgte eine zentral computerunterstützte Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 (50 mg Spironolacton vs. Placebo). Berücksichtigung fanden dabei die Einnahme eines ACEi und/oder eines ARB (ja oder nein) sowie das Vorliegen einer LVH (definiert als eine Ventrikelseptumsdicke ≥ 12 mm (ja oder nein)). Nach einer Doppel-blind-Behandlung über 40 Wochen, an deren Ende die Wiederholung des kardiovaskulären Assessments (Follow-up- bzw. Woche-40-Untersuchung) stattfand, wurde die Studienmedikation abgesetzt. Nach weiteren vier Wochen einer erfolgreichen Nachbeobachtungs-Follow-up-Phase mit ärztlicher Untersuchung zu jeder Dialysebehandlung konnte die Studie erfolgreich beendet werden. Abbildung 4 zeigt den Ablauf der MiREnDa-Studie.

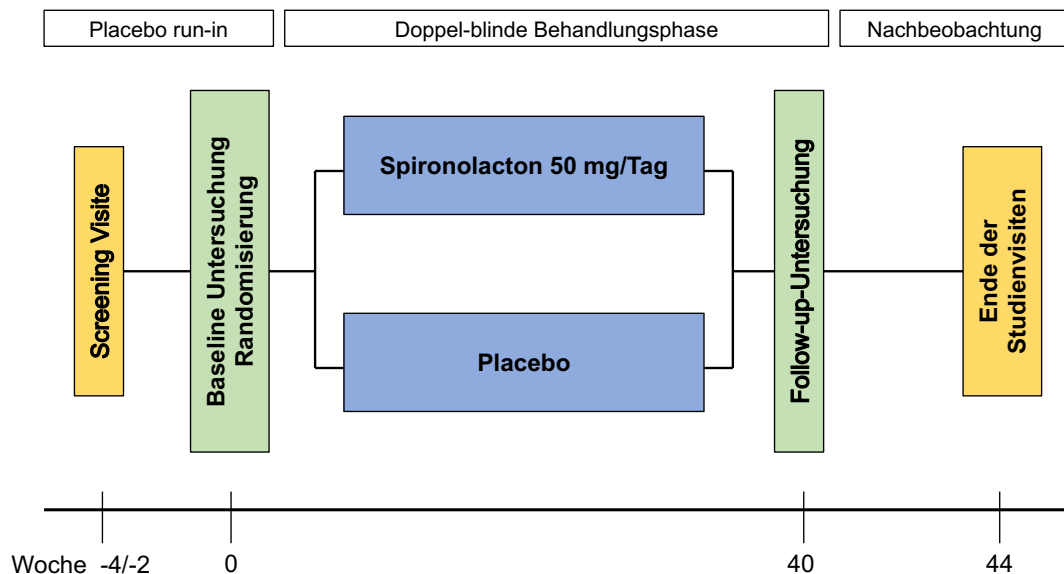


Abbildung 4: Ablauf der MiREnDa-Studie

2.4 Vaskuläre Funktionsparameter

2.4.1 Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse

Die Analyse der Pulswelle wurde mittels Mobil-O-Graph PWA[®] (IEM GmbH Stolberg, Deutschland) und dazugehöriger Analyse-Software HMS Client-Server[®] (IEM GmbH Stolberg, Deutschland) durchgeführt. Der Mobil-O-Graph PWA[®] ist ein oszillometrisches ambulantes 24-Stunden Blutdruckmonitoring, welches mittels drucksensitiver Oberarmmanschette die Pulswelle der A. brachialis aufzeichnet. Mit Hilfe eines integrierten Algorithmus (ARCSolver-Software) ist es möglich, die Oberarmpulswelle in eine zentrale Pulswelle zu transformieren. PWV, Alx, CPP, CSBP und CDBP werden anhand der Analyse der zentralen Pulswelle geschätzt. Hinsichtlich der Validität konnte gezeigt werden, dass die mittels Mobil-O-Graph PWA[®] erhobenen PWV-Werte mit Ergebnissen, die durch intraaortale Katheteruntersuchungen gemessen wurden, vergleichbar sind [8]. Weiterhin entsprechen die Messungen des Alx anderen tonometrisch-basierter Methoden wie z.B. dem Sphygmocor-System [143]. Der Alx@75 ist der auf eine Herzfrequenz von 75 Schläge/min errechnete Alx. Während des

Tagintervalls (08:00-21:59 Uhr) fanden die Messungen alle 15 min statt; nachts (22:00-07:59 Uhr) wurde das Intervall auf Messungen alle 30 min verlängert.

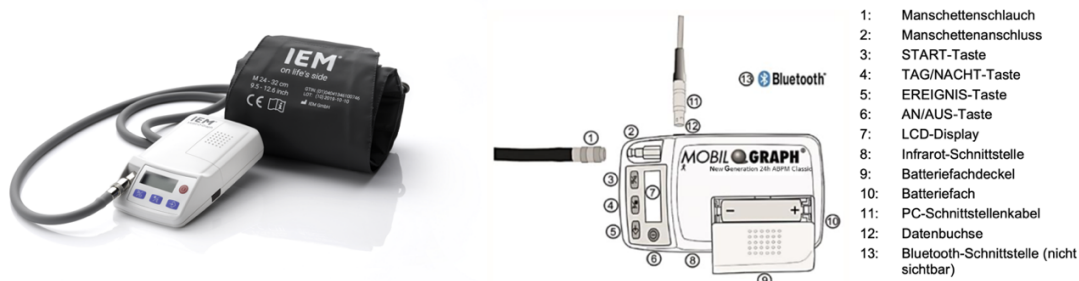


Abbildung 5: Der Mobil-O-Graph PWA®

(mit freundlicher Genehmigung der IEM GmbH, Aachen, Deutschland)

2.4.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (CMR, Kardio-MRT) Untersuchung erfolgte mit 1,5 oder 3 Tesla Geräten gemäß zuvor festgelegtem Studienprotokoll des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg. Vor der MRT-Untersuchung erfolgte die Messung eines Office-Blutdrucks in Ruhe.

2.4.3 Compliance der thorakalen Aorta

Zur Beurteilung der Compliance der thorakalen Aorta erfolgte in Cine-MRT-Technik die Aufnahme einer steady-state-free-precision (SSFP) Sequenz.

Aufgenommen wurde je eine Sequenz der AAO und Aorta descendens (DAo). Die Aufnahmen wurden Elektrokardiogramm (EKG) getriggert im Zuge eines endexpiratorischen Atemanhalteverfahrens («breath hold») in 4 mm Schichten und einer Pixelgröße von 1,6 x 1,3 mm² auf Höhe der Pulmonalarterie aufgezeichnet. Zur Orientierung des linksventrikulären Ausflusstraktes erfolgte die Darstellung des 3-Kammerblicks. Um eine korrekte Darstellung der aortalen Compliance sicherzustellen, wurden die Abbildungen in einem 90° Winkel zum Gefäß erstellt. Zur Auswertung der thorakalen Aorten-Compliance wurde die maximale intraluminale Fläche (Area, A) von AAO und DAo enddiastolisch (A_{max}) und endsystolisch (A_{min}) mittels der Analysesoftware Circle cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada) berechnet.

Anschließend wurde mit etablierten Gleichungen die aortale Compliance in %/mmHg bestimmt [144].

$$\text{Compliance } AAo \text{ [%/mmHg]} = \frac{([Aa_{max} - Aa_{min}]) / (Aa_{min} \times 100)}{(Ps - Pd)}$$

$$\text{Compliance } DAo \text{ [%/mmHg]} = \frac{([Ad_{max} - Ad_{min}]) / (Ad_{min} \times 100)}{(Ps - Pd)}$$

AAo: Aorta ascendens; DAo: Aorta descendens; Aa_{max}: enddiastolische Fläche der Aorta ascendens in cm² Aa_{min}: endsystolische Fläche der Aorta ascendens in cm²; Ad_{max}: enddiastolische Fläche der Aorta descendens in cm² Ad_{min}: endsystolische Fläche der Aorta descendens in cm²; Ps: systolischer Blutdruck in mmHg; Pd: diastolischer Blutdruck in mmHg

2.4.4 Vaskulärer Ultraschall

Die ultraschallgestützten Untersuchungen der Gefäße wurden mit Geräten von General Electric (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Buckinghamshire, Großbritannien) und einem Linearschallkopf mit 6-15 MHz an den jeweiligen Universitätszentren Würzburg (Vivid E9), Erlangen-Nürnberg (LOGIQ E9) und Frankfurt (Vivid S5 und LOGIQ S7) durchgeführt. Die Durchführung erfolgte gemäß vor Studienbeginn definierter Standard Operating Procedure (SOP) und in Übereinstimmung mit dem Mannheim Konsensus und internationalen Empfehlungen zur FMD-Messung [145][146].

2.4.4.1 Distensibilität und Compliance der A. carotis communis

Die duplexsonografischen Messungen der ACC erfolgten in Rückenlage mit leicht rekliniertem Kopf nach Einhalten einer 15-minütigen Ruhephase und Messung des Blutdrucks in Ruhe vor der Untersuchung. Sämtliche Messungen wurden mit einem Mindestabstand von 10 mm unterhalb des Bulbus carotis durchgeführt. Nach erfolgreicher Einstellung der rechten ACC wurde ohne Druckausübung mit dem Ultraschallkopf auf das Gefäß eine 10-sekündige, EKG-synchronisierte Sequenz der ACC aufgenommen, entsprechend beschriftet und gespeichert. Korrespondierend erfolgte die Untersuchung auf der linken Seite.

Die Ausmessung der Diameter wurde mittels Carotid Analyzer 5[®] (Medical Imaging Applications LLC Coralville, Iowa, USA), einer semiautomatischen Analysesoftware, durchgeführt. Anschließend wurden die Distensibilitäts- und Complianceindizes Diameter Distensibilität (DD) und Diameter Compliance (DC) mit folgenden Gleichungen bestimmt.

$$DD[\%] = \frac{(Dia_{max} - Dia_{min})}{Dia_{min}} \times 100\%$$

$$DC [mm/mmHg] = \frac{Dia_{max} - Dia_{min}}{(Ps - Pd)}$$

Dia_{max} : maximaler Diameter der ACC in mm; Dia_{min} : minimaler Diameter der ACC in mm; Ps : systolischer Blutdruck in mmHg; Pd : diastolischer Blutdruck in mmHg

2.4.4.2 Flussvermittelte Dilatation der A. brachialis

Die FMD ist eine ultraschallgestützte Untersuchung, die indirekt Auskunft über die Endothelfunktion gibt und 1992 erstmals von Celemajer et al. als nicht-invasive Methode beschrieben wurde [147]. Durch die Messung des Gefäßdurchmessers in Ruhe und nach reaktiver Hyperämie kann dessen Änderung beschrieben werden. Die prozentuale Änderung des Gefäßdiameters gilt als Maß zur Einschätzung der Funktion des Endothels. Es konnte gezeigt werden, dass die FMD mit invasiver Messung der Endothelfunktion der Koronararterien signifikant korreliert [148][149].

Die Messungen erfolgten in Rückenlage in einem abgedunkelten, klimatisierten und ruhigen Raum und fanden jeweils möglichst zur gleichen Tageszeit statt. Gleichzeitig fand die Aufzeichnung des Herzrhythmus mittels EKG statt. Die Studienteilnehmer wurden instruiert, am Vorabend – sofern medizinisch vertretbar – auf vasoaktive Substanzen zu verzichten, am Untersuchungstag nüchtern zu erscheinen, keinen Tee, Kaffee oder anderweitige koffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen und mindestens zwei Stunden vor der Messung nicht zu rauchen. Nach Einhalten einer 15-minütigen Ruhephase erfolgte die Messung am shuntfreien bzw. am dominanten Arm. Zuvor wurde unterhalb der Ellenbeuge eine Blutdruckmanschette (Hokanson, 50 mm) angelegt. Nach Bestimmen des Ausgangsdurchmessers der Arterie wurde die Blutdruckmanschette auf Werte von ca. 250 mmHg aufgepumpt und für 3,5 min belassen. In den ersten 20 Sekunden nach Ablassen der Manschette wurde abermals ein Bild der Arterie gespeichert. In der Folge wurde – in der Hyperämiephase – über die folgenden 90 Sekunden alle 15 Sekunden eine 5-sekündige Bildsequenz aufgenommen, entsprechend beschriftet und gespeichert.

Die Diameter zu den jeweiligen Messzeitpunkten wurden mittels semiautomatischer Analysesoftware Brachial Analyzer 5[®] (Medical Imaging Applications LLC Coralville,

Iowa, USA) ausgemessen. Anschließend wurde die FMD mit nachfolgender Formel bestimmt:

$$FMD [\%] = \frac{(\text{Hyperämiediameter}_{max} - \text{Ausgangsdiameter})}{\text{Ausgangsdiameter}} \times 100\%$$

2.5 Laboruntersuchungen

Zur Bestimmung von Elektrolyten und Biomarkern erfolgte im Zuge der Baseline- und Follow-up-Untersuchung eine venöse Blutentnahme. Am jeweiligen Universitätszentrum wurden pro Studienteilnehmer in Woche 0 und 40 jeweils eine EDTA- und eine Serumprobe gemäß SOP des betreffenden Universitätszentrums entnommen, auf -80°C gekühlt und – in Trockeneis gelagert – zur zentralen, katalogisierten Einlagerung ans Universitätsklinikum Würzburg überführt. Die Analyse der Elektrolyte Calcium und Phosphat, Albumin (Siemens Healthcare Diagnostics Ltd., Großbritannien) und hsCRP (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Deutschland) wurde mit dem Laborsystem Siemens Dimension Vista® System durchgeführt. Die Bestimmung von FGF-23 erfolgte mittels Enzyme-linked immunosorbent Assay (multi-matrix FGF23 (C-terminal) ELISA Cat. No. BI-20702, Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Österreich). Die Aldosteron-Serumkonzentration wurde mittels Radioimmunoassay (RIA ALDOSTERONE, Ref. No. IM1664) der Beckman Coulter, Inc., Brasilien, bestimmt.

2.6 Statistik

Die statistische Datenanalyse und die grafische Darstellung der Daten wurde mit IBM SPSS Statistics (Version 23, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dr. rer. nat. Uwe Malzahn, Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg, in seiner Funktion als Biometriker der MiREnDa-Studie.

Zusammenfassende Statistiken sind entsprechend Datentyp und beobachteter Verteilung der Daten als Mittelwert und Standardabweichung, als Median sowie 1. und 3. Quartil bzw. in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Zur Testung auf mögliche Korrelationen und Schätzung der Stärke von Korrelationen zwischen PWV und PWA einerseits und weiteren Variablen andererseits wurde der

Korrelationskoeffizient nach Pearson sowie bei Unverträglichkeit der Daten mit der Normalverteilungsannahme der Korrelationskoeffizient nach Spearman herangezogen. Um in jedem Fall einen Eindruck von der jeweiligen gemeinsamen Stichprobenverteilung der beiden beteiligten Variablen zu erhalten wurden einfache Streudiagramme erstellt. In diese wurden geschätzte Regressionsgeraden unter der Annahme eines linearen Zusammenhanges eingefügt. Wurden Korrelationskoeffizienten als «signifikant» verschieden von 0 ermittelt wurde der jeweilige Schätzwert für den Regressionskoeffizienten miteingefügt.

Die Evaluation des Effektes von Spironolacton auf die vaskuläre Funktion in den beiden Gruppen (Placebo vs. Intervention) erfolgte mittels Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*, ANCOVA). Als Zielvariable wurde dabei die Änderung Δ des vaskulären Funktionsparameters eingesetzt, als binärer Faktor die Art der Behandlung (Spironolacton/Placebo). Als Kovariante diente der jeweilige Baseline-Wert des dazugehörigen Parameters. Die Evaluation der zentralen Voraussetzungen der ANCOVA erfolgte mittels Signifikanztests. Levene's Test zeigte, dass die Nullhypothese gleicher Fehlervarianzen in den beiden Behandlungsgruppen nicht abgelehnt wird. Durch Bildung der entsprechenden Interaktionsterme wurde auf Homogenität der Regressionssteigung getestet, welche im Gesamtkollektiv für keine Kovariante verletzt wurde ($p > 0.05$).

Zur Detektion etwaiger auf die Therapie mit Spironolacton bei HD-Patienten Einfluss nehmender Biomarker wurde eine schrittweise multiple lineare Regression durchgeführt. Ziel war es, signifikante Biomarker zu identifizieren, welche die Güte des Modells verbessern, beurteilt durch einen entsprechenden F-Test. Es wurde geprüft, ob durch die Hinzunahme der Biomarker eine signifikante Verbesserung im $R^2_{\text{adjustiert}}$ bewirkt wird. Da es sich dabei um Generierung etwaiger neuer Forschungshypothese handelte, wurde in den Kriterien für die schrittweise Methode die F-Wahrscheinlichkeit für den Ausschluss von Variablen von 0.10 auf 0.15 erhöht. Die F-Wahrscheinlichkeit für den Einschluss von Variablen wurde bei 0.05 belassen.

Statistische «Signifikanz» wurde allgemein definiert als $p < 0.05$ (zweiseitig) ohne Adjustierung auf multiples Testen. In diesem Sinne wird der Terminus «statistisch signifikant» in rein explorativer Weise in der gesamten Arbeit verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakteristik der Studienpopulation

Von den 97 randomisierten Patienten, die an der MiREnDa-Studie teilgenommen haben, erhielten 74 Studienteilnehmer eine auswertbare Bestimmung der PWV und PWA über 24 Stunden mittels Mobil-O-Graph PWA® (Aufzeichnungszeit im Mittel: 22.4±4.9 Stunden). Patienten mit einem Vorhofflimmern (n = 11) wurden zuvor von den Auswertungen der PWV und PWA ausgeschlossen. Der Altersdurchschnitt betrug 58.4 (±13.0) Jahre, 16 (22%) Teilnehmer waren weiblich. Die mediane Dialysedauer lag bei 44 (17-79) Monaten.

Nach Randomisierung befanden sich 35 Probanden in der Placebo- und 39 Probanden in der Interventionsgruppe. Die Randomisierung funktionierte weitestgehend gut. Die weiteren Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika

	Gesamt	Placebo	Spiro nolacton
	n = 74	n = 35	n = 39
Alter, Jahre	58.4 (±13.0)	58.4 (±12.7)	58.5 (±13.4)
Weiblich, N (%)	16 (22)	8 (23)	8 (21)
Größe, cm	173.0 (±9.0)	173.3 (±9.9)	172.7 (±8.2)
Gewicht, kg	77.5 (66.8-95.0)	78.0 (66.9-92.5)	77.0 (66.0-95.0)
BMI, kg/m ²	25.9 (23.5-31.1)	25.6 (22.8-32.3)	26.0 (23.9-30.1)
Herzfrequenz, min ⁻¹	70 (65-79)	68.0 (63-76)	71 (65-79)
SBP, mmHg	137.4 (±20.8)	135.6 (±21.4)	139.0 (±20.4)
DBP, mmHg	82.5 (±13.6)	82.9 (±15.9)	82.1 (±11.4)
Dialysedauer, Monate	44.0 (17.0-79.0)	45.0 (12.0-85.0)	35.0 (19.0-60.5)
LVMi, g/m ²	74.0 (61.5-89.0)	73.0 (61.0-86.0)	80.0 (67.0-91.3)
Begleiterkrankungen, n (%)			
Arterielle Hypertonie	63 (85)	34 (97)	29 (74)
Diabetes mellitus	20 (27)	9 (26)	11 (28)
Koronare Herzerkrankung	20 (27)	8 (23)	12 (31)

Fortsetzung Tabelle 4: Baseline-Charakteristika

	Gesamt	Placebo	Spiro­nolacton
	n = 74	n = 35	n = 39
Herzinsuffizienz	3 (4)	1 (3)	2 (5)
pAVK	18 (24)	8 (23)	10 (26)
Ursache ESKD, n (%)			
Arterielle Hypertonie	5 (7)	4 (11)	1 (3)
Diabetes mellitus	10 (14)	4 (11)	6 (15)
Polyzystische Nierenerkrankung	11 (15)	6 (17)	5 (13)
Glomerulonephritis	19 (26)	8 (23)	11 (15)
Andere	29 (39)	13 (18)	16 (22)
Medikation, n (%)			
ACEi/ARB	40 (54)	19 (54)	21 (54)
Betarezeptorblocker	50 (68)	26 (74)	24 (62)
Calciumkanalblocker	36 (49)	19 (54)	17 (44)
Labor			
Albumin, g/L	37.0 (35.0-39.0)	37.0 (35.0-39.0)	37.0 (35.0-39.0)
hsCRP, mg/dL	3.8 (2.0-6.0)	3.8 (1.3-5.7)	3.8 (2.2-13.1)
Ca x P, mmol ² /L ²	2.94 (±0.87)	2.94 (±0.92)	2.94 (±0.83)
FGF-23, pg/mL	34.5 (10.7-112.1)	19.9 (10.3-68.6)	40.9 (11.7-153.3)
Aldosteron, pg/mL	146.4 (69.1-442.9)	138.7 (68.1-522.9)	168.4 (72.4-416.2)

Fehlende Werte für Dialysedauer (n = 2), LVMi (n = 1), FGF-23 (n = 2).

Legende: ACEi: *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; BMI: *body mass index*; Ca x P: Calcium-Phosphat-Produkt; DBP: diastolischer Blutdruck; FGF-23: *fibroblast growth factor 23*; ESKD: *end-stage kidney disease*, terminale Niereninsuffizienz; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; LVMi: linksventrikulärer Masseindex; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; SBP: systolischer Blutdruck.

3.1.1 PWV, Alx@75, zentraler Puls- und Blutdruck

Die Baseline-Messungen, die mit dem Mobil-O-Graph PWA[®] erhoben wurden, ergeben eine mediane PWV von 8.4 m/s (Placebo 8.5 m/s vs. Spironolacton 8.4 m/s). Der Alx (Alx@75) liegt im Median bei 25.8% und ist in der Placebogruppe (27.0%) im Vergleich zur Interventionsgruppe (25.7%) etwas höher. Die Ergebnisse der PWV und PWA finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: 24-Stunden-PWV und -PWA in der MiREnDa-Kohorte bei Baseline

	Gesamt	Placebo	Spironolacton
	n = 74	n = 35	n = 39
PWV, m/s	8.4 (7.3-10.5)	8.5 (7.0-10.6)	8.4 (7.3-10.5)
Alx@75, %	25.8 (20.7-31.7)	27.0 (21.5-33.9)	25.7 (18.4-29.0)
CPP, mmHg	52.9 (±12.0)	52.5 (±10.7)	53.2 (±13.2)
CSBP, mmHg	120.3 (±14.7)	120.4 (±12.5)	120.2 (±16.5)
CDBP, mmHg	80.3 (±12.0)	80.1 (±12.1)	80.5 (±12.1)
MAP, mmHg	103.0 (±12.9)	102.7 (±11.4)	103.3 (±14.3)

Legende: Alx@75: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 min⁻¹; CDBP: zentraler diastolischer Blutdruck; CPP: zentraler Pulsdruck; CSBP: zentraler systolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; PWV: Pulswellengeschwindigkeit.

3.2 Korrelate der vaskulären Funktionsmarker

Die Beurteilung des Vorliegens möglicher linearer Zusammenhänge zwischen metrischen demographischen und klinischen Merkmalen einerseits und PWV und Alx andererseits erfolgte graphisch. Da diese nicht immer unterstellt werden können, erfolgte die Prüfung auf von 0 verschiedenen Korrelationen sowie die Schätzung der Stärke der Korrelationen mittels Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten. Auch wenn die Interpretation berechneter Werte für den Korrelationskoeffizienten immer kontextabhängig sein sollte und viele Vorschläge für ein Benchmarking kontrovers diskutiert wurden, soll im Folgenden der Versuch einer groben Beurteilung unternommen werden.

3.2.1 Assoziationen mit demographischen und klinischen Charakteristika

Betrachtet man die Zusammenhänge zwischen PWV und demographischen und klinischen Charakteristika, fällt eine starke Korrelation mit dem Alter auf ($r = 0.959$, $p = <0.0001$). Es zeigt sich außerdem eine moderate positive Korrelation mit dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) ($r = 0.337$, $p = 0.003$) und eine negative mit der Körpergröße (-0.361 , $p = 0.002$). Weiterhin findet sich eine schwache Korrelation mit dem LVMI ($r = 0.249$, $p = 0.034$). Auch der Alx weist im untersuchten Studienkollektiv einen positiven monotonen Zusammenhang mit dem Alter ($r = 0.384$, $p = 0.001$) und einen negativen mit der Körpergröße ($r = -0.492$, $p = <0.0001$) auf, wohingegen keine signifikante Korrelation mit dem MAP und dem LVMI nachzuvollziehen ist. Wohl aber findet sich eine schwache negative Korrelation ($r = -0.245$, $p = 0.035$) mit dem Körpergewicht. Die Resultate der Korrelationen von PWV und Alx@75 mit demographischen und klinischen Charakteristika sind in Tabelle 6 und Abbildung 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 6: Assoziationen von PWV und Alx@75 mit demographischen und klinischen Charakteristika

	PWV		Alx@75	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Alter n = 74	0.959	<0.0001	0.384	0.001
Körpergröße n = 74	-0.361	0.002	-0.492	<0.0001
Gewicht n = 74	-0.003	0.978	-0.245	0.035
Dialysedauer n = 72	-0.129	0.281	0.136	0.254
MAP n = 74	0.337	0.003	0.188	0.110
LVMi n = 73	0.249	0.034	-0.016	0.896

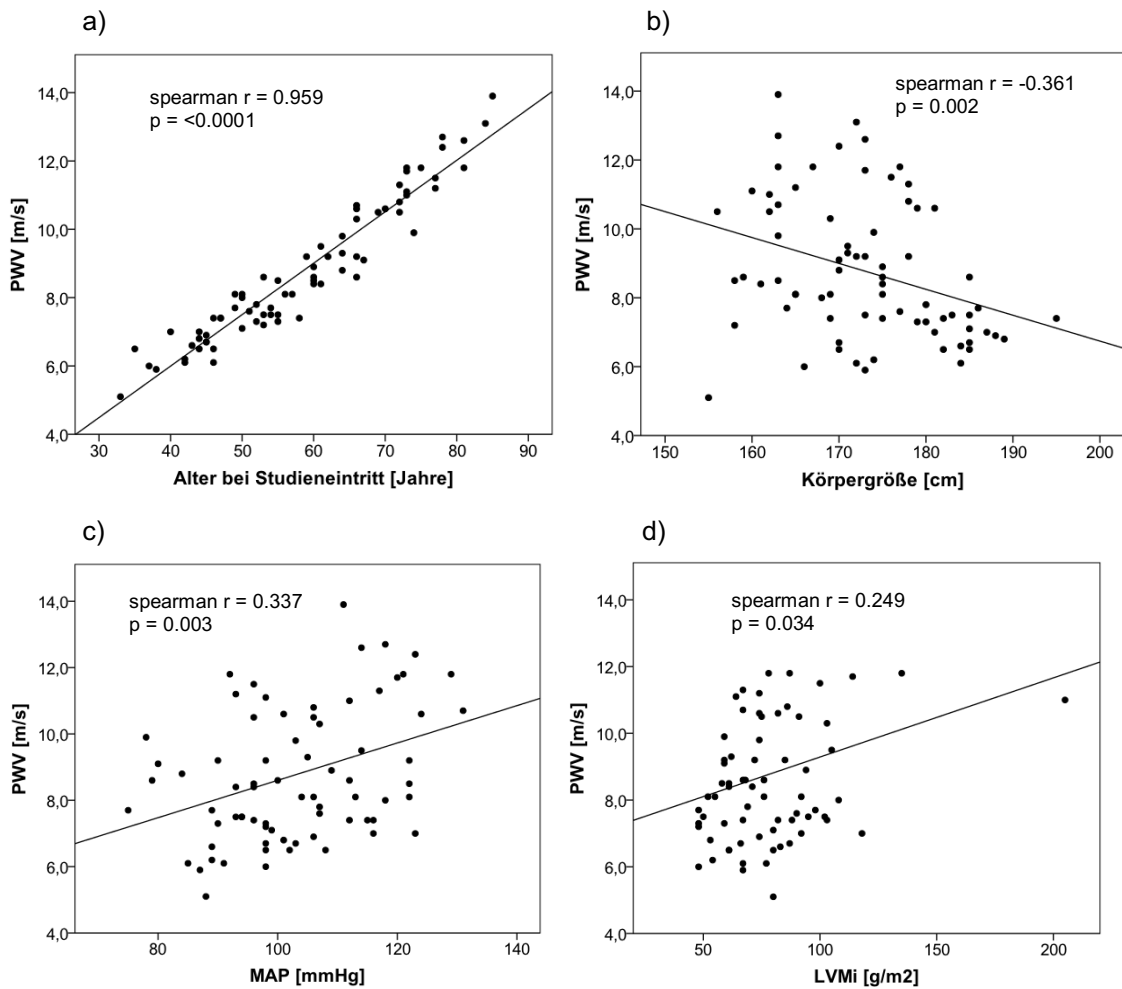


Abbildung 6: Assoziation zwischen PWV und a) Alter bei Studieneintritt, b) Körpergröße, c) MAP und d) LVMi

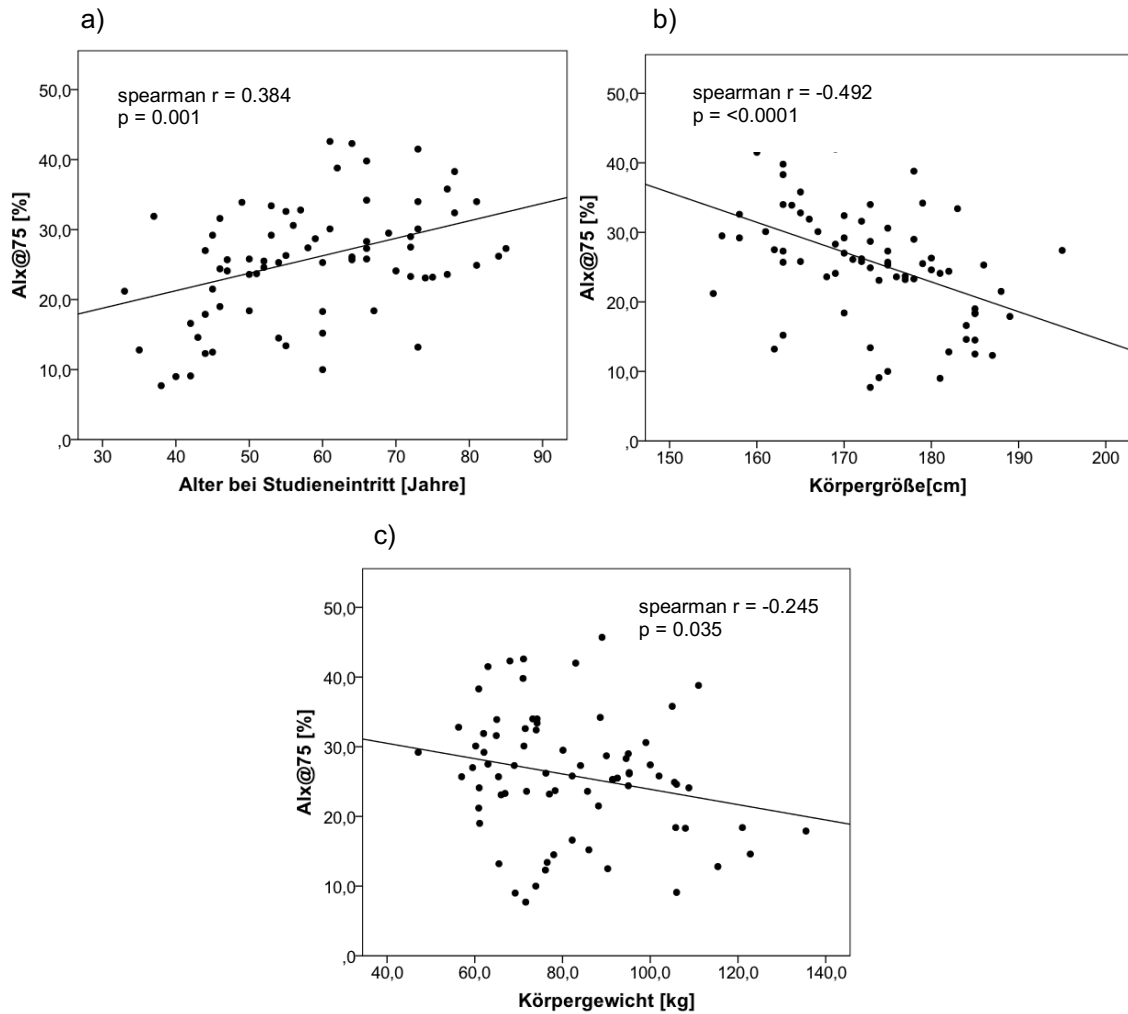


Abbildung 7: Assoziation zwischen Alx@75 und a) Alter bei Studieneintritt, b) Körpergröße und c) Körpergewicht

3.2.2 Assoziationen von PWV und Alx@75 mit weiteren Funktionsmarkern

Bei Betrachtung der Zusammenhänge zwischen PWV und Alx@75 und weiterer Parameter, die herangezogen werden können, um das Ausmaß arterieller Gefäßsteifigkeit zu beschreiben lässt sich eine starke negative Korrelation zwischen PWV und der Compliance der AAO ($r = -0.587$, $p = <0.0001$) darstellen. Weiterhin kann eine moderate negative Korrelation mit der Compliance der AAO aufgedeckt werden ($r = -0.353$, $p = 0.003$) (siehe Abbildung 8). Hinsichtlich der Untersuchung linearer Zusammenhänge zwischen PWV und Distensibilität und Compliance der ACC lassen sich keine signifikanten Korrelationen nachweisen. Ebenso wenig können signifikante

Wechselwirkungen zwischen Alx und Compliance bzw. Distensibilität der herznahen Gefäße gezeigt werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Assoziation von PWV und Alx@75 mit weiteren Parametern arterieller Gefäßsteifigkeit

	PWV		Alx@75	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Compliance AAo n = 67	-0.587	<0.0001	-0.114	0.360
Compliance DAo n = 67	-0.353	0.003	-0.098	0.432
Distensibilität ACC rechts n = 59	-0.086	0.515	0.003	0.984
Distensibilität ACC links n = 59	-0.027	0.838	0.210	0.110
Compliance ACC rechts n = 59	-0.190	0.149	-0.094	0.479
Compliance ACC links n = 59	-0.143	0.280	0.030	0.820
FMD n = 56	-0.001	0.994	0.184	0.174

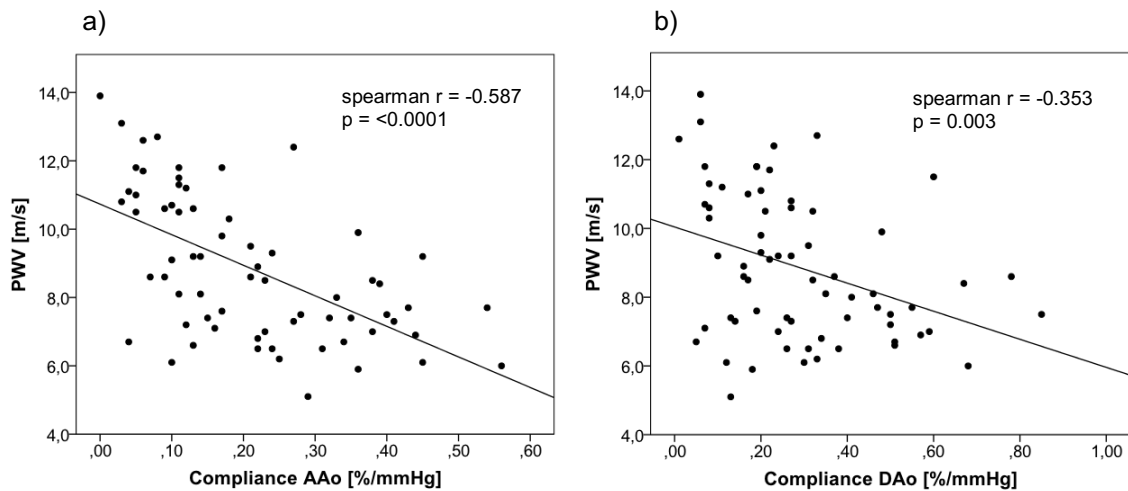


Abbildung 8: Assoziation zwischen PWV und a) Compliance der AAo, b) Compliance der DAo

3.2.3 Assoziationen mit Biomarkern

Untersucht man die Zusammenhänge zwischen PWV und Alx@75 und laborchemischen Biomarkern, lassen sich, wie in Tabelle 8 dargestellt, keine signifikanten monotonen Zusammenhänge zwischen PWV und Alx und den bei Baseline bestimmten Biomarkern für Inflammation (hochsensitives CRP (hsCRP)) und des Calcium-Phosphat-Haushaltes (Calcium-Phosphat-Produkt (Ca x P) und FGF-23) sowie Albumin und Aldosteron feststellen.

Tabelle 8: Assoziation von PWV und Alx@75 und Biomarkern

	PWV		Alx@75	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Albumin n = 74	-0.008	0.947	-0.154	0.190
hsCRP n = 74	-0.014	0.908	-0.053	0.656
Ca x P n = 74	-0.166	0.158	-0.104	0.379
Aldosteron n = 74	-0.064	0.586	-0.141	0.231
FGF-23 n = 72	-0.214	0.071	-0.115	0.337

3.3 Effekt von Spironolacton auf die vaskuläre Funktion

Zur Evaluation des Effekts einer 9-monatigen Intervention mit Spironolacton erfolgte die Durchführung einer ANCOVA. Die Adjustierung erfolgte auf den Baselinewert des jeweiligen vaskulären Funktionsparameters.

Graphisch dargestellt ist der Median sowie 1. und 3. Quartil der Änderung (Change) des jeweiligen Gefäßsteifigkeitsparameters, definiert als die Differenz zwischen Baseline und Follow-up-Untersuchung nach 40 Wochen (Change Δ = Follow-up – Baseline). Insgesamt traten nur wenige Ausreißer und lediglich ein Extremwert auf. Weiterhin werden die Mittelwerte der Gefäßsteifigkeitsparameter in beiden Gruppen bei Baseline und bei Follow-up (Woche 40) und die Modell-basierte mittlere Differenz der Änderung des jeweiligen Gefäßsteifigkeitsparameters zwischen Placebo- und Interventionsgruppe aufgeführt.

3.3.1 PWV, PWA, zentraler Puls- und Blutdruck

68 Patienten erhielten nach 9-monatiger Interventionsperiode mit Spironolacton eine Follow-up-Untersuchung (Woche-40-Untersuchung) mit dem Mobil-O-Graph PWA[®]. Davon waren 32 im Placebozweig und 36 im Interventionszweig. Betrachtet man die Änderung der PWV, so zeigt sich in der Placebogruppe ein Median von 0.30 m/s, während dieser in der Interventionsgruppe bei 0.15 m/s liegt. Die mediane Änderung des Alx@75 liegt bei -0.25% (Placebo) vs. 1.10% (Spironolacton) (siehe Abbildung 9).

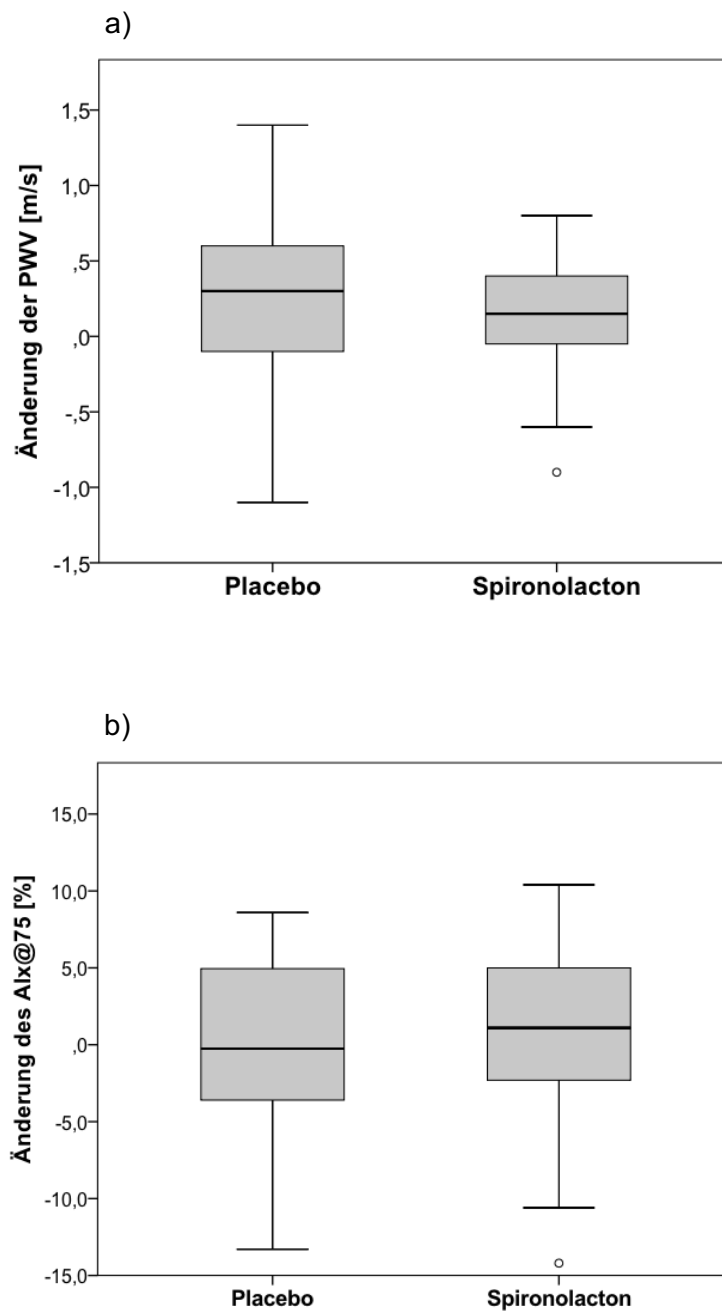


Abbildung 9: Änderung der a) PWV und des b) Alx@75

Sieht man sich die Änderung des CPP und des zentralen Blutdrucks in den beiden Gruppen, dargestellt in Abbildung 10, nach 9 Monaten an, zeigt sich eine Änderung des CSBP von 3.5 mmHg (Placebo) vs. 3.0 mmHg (Spironolacton), eine Änderung des CDBP von 2.5 mmHg (Placebo) vs. -1.0 mmHg sowie eine Änderung des CPP von 2.0 mmHg (Placebo) vs. 1.0 mmHg (Spironolacton).

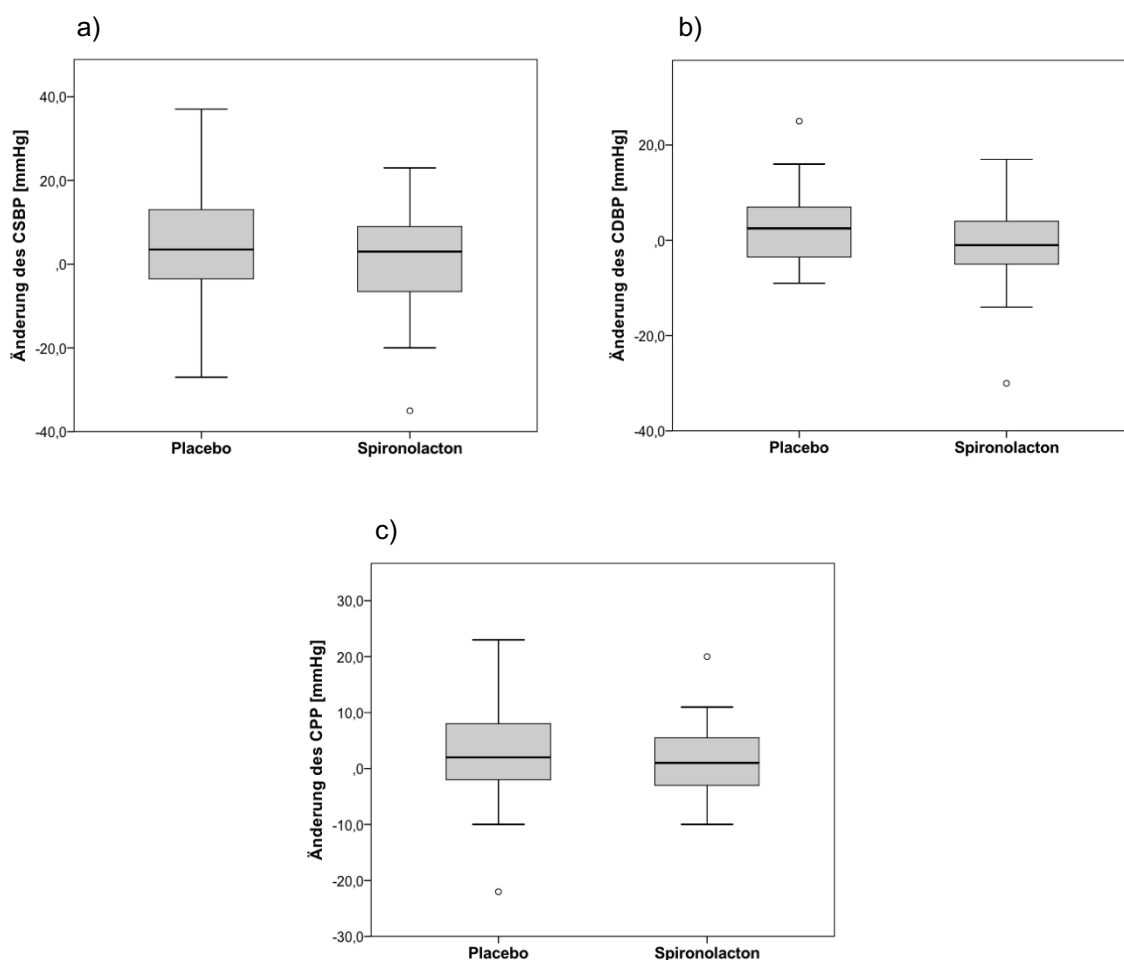


Abbildung 10: Änderung des a) CSBP, b) CDBP und c) CPP

Während die mittlere PWV in der Placebogruppe zu Baseline bei 8.9 ± 2.0 m/s liegt, zeigt sich in der Follow-up-Untersuchung mit 9.1 ± 1.9 m/s eine leichte Zunahme der PWV. In der Interventionsgruppe liegt die PWV bei Baseline bei 8.9 ± 2.2 m/s und nach 9-monatiger Behandlungsperiode bei 9.0 ± 2.2 m/s. Die mittlere Differenz der Änderung der PWV liegt im Modell bei -0.09 ($-0.32, +0.14$) m/s, sodass der Effekt von Spironolacton als nicht signifikant angesehen werden kann ($p = 0.425$). Für den A1x (mittlere Differenz der Änderung -0.43 , $p = 0.723$) sowie für den CPP (mittlere Differenz der Änderung -1.38 , $p = 0.475$), den CSBP (mittlere Differenz der Änderung -3.88 , $p = 0.151$) und den

CDBP (mittlere Differenz der Änderung -3.07, $p = 0.081$) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede nach 9-monatiger Behandlungsphase mit Spironolacton/Placebo in den beiden Gruppen. Einen Überblick über die Resultate liefert Tabelle 9.

Tabelle 9: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	8.9±2.0	9.1±1.9	8.9±2.2	9.0±2.2	-0.09 (-0.32, +0.14)	0.425
Alx@75, %	27.3±9.2	27.2±6.9	24.0±7.8	24.7±7.4	-0.43 (-2.38, +1.98)	0.723
CPP, mmHg	53.2±10.9	56.3±11.4	53.1±12.9	54.4±14.8	-1.38 (-5.21, +2.45)	0.475
CSBP, mmHg	119.7±12.4	123.7±12.8	119.6±15.6	119.8±14.2	-3.88 (-9.20, +1.45)	0.151
CDBP, mmHg	78.8±11.4	81.3±11.4	80.2±12.3	79.1±9.5	-3.07 (-6.52, +0.39)	0.081

PWV und PWA: n = 32 (Placebo), n = 36 (Spironolacton)

3.3.2 Compliance der thorakalen Aorta

Bei 73 Patienten waren jeweils eine komplette Untersuchung der Compliance der thorakalen Aorta bei Baseline und in Woche 40 vorhanden. Davon befanden sich 37 Patienten in der Placebo- und 36 in der Interventionsgruppe. Die Änderung der Compliance der thorakalen Aorta finden sich in grafischer Darstellung in Abbildung 11. Nach 9-monatiger Interventionsperiode liegt die Compliance AAo bei -0.03 (-0.12, +0.05) %/mmHg (Placebo) vs. 0.03 (-0.05, +0.07) %/mmHg (Spironolacton). Die Änderung der Compliance der DAo liegt bei -0.03 (-0.16, +0.04) %/mmHg (Placebo) vs. 0.02 (-0.11, +0.10) %/mmHg (Spironolacton).

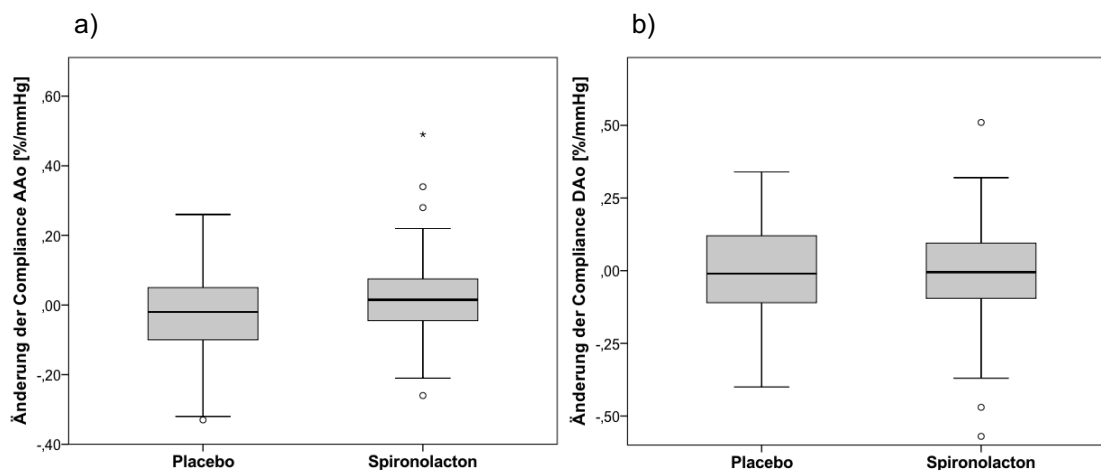


Abbildung 11: Änderung der Compliance der a) AAO und b) DAO

Die Compliance der AAO nimmt bei Baseline einen Wert von 0.22 ± 0.15 %/mmHg in der Placebo- und einen Wert von 0.19 ± 0.12 %/mmHg in der Interventionsgruppe an. Nach 9-monatiger Intervention nimmt die Compliance der AAO in der Placebogruppe einen Wert von 0.19 ± 0.14 %/mmHg an, während sie in der Interventionsgruppe bei 0.22 ± 0.18 liegt. Die mittlere Differenz der Änderung der Compliance der AAO zwischen den Gruppen beträgt 0.05 (-0.16, +0.11) und erweist sich im ANCOVA-Modell als nicht statistisch signifikant ($p = 0.138$). Die Compliance der DAO erweist sich im Vergleich zur AAO in beiden Gruppen bei Baseline als höher (0.29 ± 0.16 vs. 0.25 ± 0.22). Bei der Follow-up-Untersuchung nimmt die Compliance Werte von 0.27 ± 0.17 in der Placebo- und 0.23 ± 0.16 in der Interventionsgruppe an. Nach Intervention kann analog zur Compliance der AAO kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung der Compliance der DAO zwischen den beiden Gruppen aufgedeckt werden ($p = 0.416$). Die mittlere Differenz liegt bei -0.03 (-0.10, +0.04) %/mmHg. Tabelle 10 stellt die Ergebnisse zusammenfassend dar.

Tabelle 10: Effekt von Spironolacton auf die Compliance der thorakalen Aorta

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
Compliance AAO, %/mmHg	0.22±0.15	0.19±0.14	0.19±0.12	0.22±0.18	0.05 (-0.16, +0.11)	0.138
Compliance DAAo, %/mmHg	0.29±0.16	0.27±0.17	0.25±0.22	0.23±0.16	-0.03 (-0.10, +0.04)	0.416

Compliance der thorakalen Aorta n = 37 (Placebo), n = 36 (Spironolacton)

3.3.3 Distensibilität der A. carotis communis

Zur Prüfung des Effektes von Spironolacton auf die Funktion der ACC wurden die Distensibilität und Compliance beidseitig erhoben. Zur Untersuchung der Carotis-Distensibilität liegen 54 (rechts) bzw. 53 (links) vollständige Untersuchungen vor. Für die Compliance liegen 53 (rechts) bzw. 51 (links) komplette Messungen vor.

Die Änderungen der Distensibilität und Compliance der rechten ACC sind in Abbildung 12 dargestellt. Die Änderung der Distensibilität nach 9 Monaten nimmt einen Wert von -1.17 (-7.51, +5.67) % (Placebo) vs. -0.24 (-3.01, +3.74) % (Spironolacton) an. Die Änderung der Compliance liegt bei 0.23 (-9.89, +6.60) mm/mmHg x 10⁻³ in der Placebo- und bei 2.80 (-4.02, +6.74) mm/mmHg x 10⁻³ in der Interventionsgruppe.

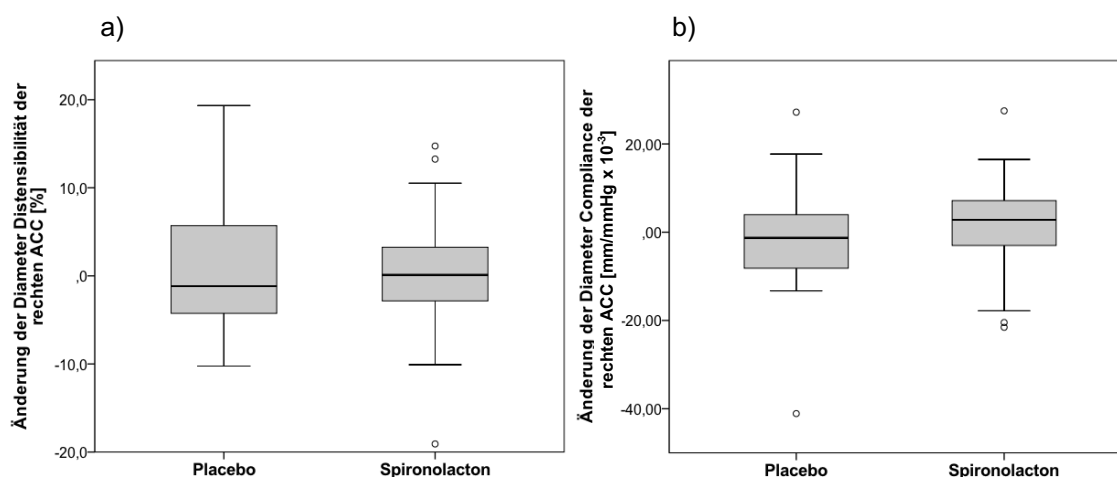


Abbildung 12: Änderung der a) Distensibilität und b) Compliance der ACC rechts

Betrachtet man die Distensibilität der rechten ACC zeigt sich bei Baseline in der Placebogruppe eine im Vergleich zur Interventionsgruppe etwas erhöhte Distensibilität (Placebo 13.2±10.0% vs. Spironolacton 11.3±5.3%). Nach 9-monatiger Intervention

kann mittels ANCOVA kein signifikanter Effekt durch die Gabe von Spironolacton aufgedeckt werden ($p = 0.750$). Die Differenz der Änderung zwischen den beiden Gruppen liegt bei -0.54 ($-3.93, +2.85$) %. Ebenso kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, betrachtet man die Compliance der rechten ACC nach 9-monatiger Therapie mit Spironolacton. Liegt die Compliance bei Baseline bei 18.9 ± 14.6 mm/mmHg $\times 10^{-3}$ (Placebo) vs. 16.3 ± 7.5 mm/mmHg $\times 10^{-3}$ (Spironolacton), finden sich nach 40 Wochen Werte von 17.1 ± 10.7 mm/mmHg $\times 10^{-3}$ (Placebo) vs. 18.0 ± 10.0 mm/mmHg $\times 10^{-3}$ (Spironolacton). Die mittlere Differenz der Änderung zwischen den beiden Gruppen liegt bei 0.002 ($-0.004, +0.007$) mm/mmHg und ist damit nicht signifikant ($p = 0.490$).

Tabelle 11: Effekt von Spironolacton auf Distensibilität und Compliance der ACC rechts

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz des Changes (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
Distensibilität der ACC rechts, %	13.2 \pm 10.0	12.6 \pm 7.2	11.3 \pm 5.3	11.7 \pm 5.4	-0.54 (-3.93, +2.85)	0.750
Compliance der ACC rechts, mm/mmHg $\times 10^{-3}$	18.9 \pm 14.6	17.1 \pm 10.7	16.3 \pm 7.5	18.0 \pm 10.0	2 (-4, +7)	0.490

Distensibilität n = 22 (Placebo), n = 32 (Spironolacton); Compliance n = 21 (Placebo), n = 32 (Spironolacton)

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Betrachtung des Effekts einer 9-monatigen Behandlung mit Spironolacton auf die linke ACC (siehe Abbildung 13 und Tabelle 12). Die Änderung der Distensibilität nach 9 Monaten nimmt einen Wert von 1.69 ($-4.13, +4.49$) % (Placebo) vs. -0.21 ($-2.45, +2.95$) % (Spironolacton) an. Die Änderung der Compliance liegt bei 1.84 ($-6.26, +5.16$) mm/mmHg $\times 10^{-3}$ in der Placebo- und bei 0.15 ($-3.44, +5.84$) mm/mmHg $\times 10^{-3}$ in der Interventionsgruppe.

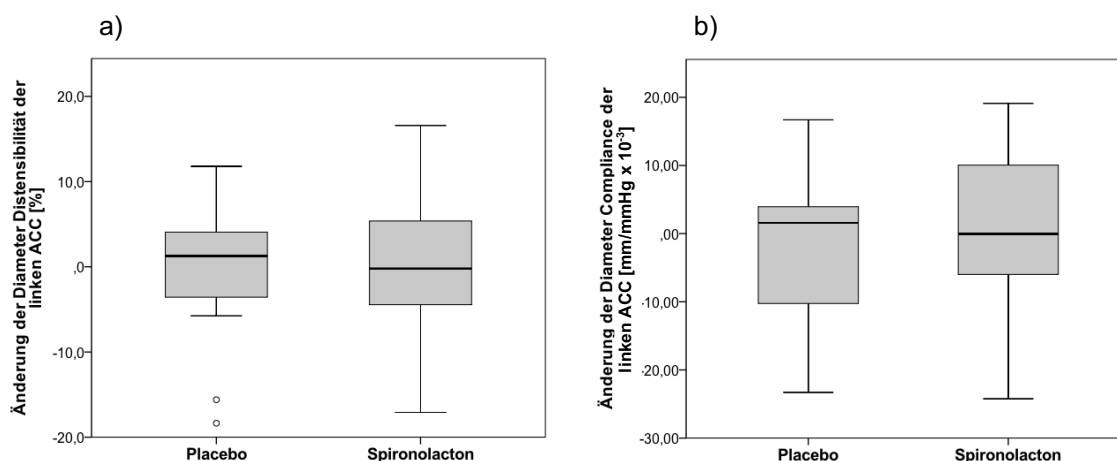


Abbildung 13: Änderung der Distensibilität und Compliance der ACC links

Insgesamt erweisen sich die Baselinewerte der linken ACC verglichen mit der Gegenseite sowohl hinsichtlich der Distensibilität (Placebo 11.5 ± 7.7 % vs. Spironolacton 11.9 ± 7.2 %) als auch der Compliance (Placebo 16.4 ± 11.7 mm/mmHg $\times 10^{-3}$ vs. Spironolacton 15.6 ± 7.4 mm/mmHg $\times 10^{-3}$) als etwas tiefer.

Die Differenz der Änderung zwischen Placebo- und Interventionsgruppe liegt im ANCOVA-Modell bei 0.10 (-3.46, +3.65) % für die Distensibilität und 0.002 (-0.003, +0.007) mm/mmHg für die Compliance, woraus sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ableiten lassen (Distensibilität: $p = 0.956$; Compliance: $p = 0.426$).

Tabelle 12: Effekt von Spironolacton auf Distensibilität und Compliance der ACC links

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
Distensibilität der ACC links, %	11.5 ± 7.7	11.4 ± 7.5	11.9 ± 7.2	11.6 ± 6.4	0.10 (-3.46, +3.65)	0.956
Compliance der ACC links, mm/mmHg $\times 10^{-3}$	16.4 ± 11.7	15.1 ± 8.8	15.6 ± 7.4	16.8 ± 8.8	2 (-3, +7)	0.426

Distensibilität: $n = 20$ (Placebo), $n = 32$ (Spironolacton); Compliance: $n = 20$ (Placebo), $n = 31$ (Spironolacton)

3.3.4 Effekt von Spironolacton auf die Endothelfunktion der A. brachialis

Vollständige Messungen der FMD zu beiden Zeitpunkten lagen bei 50 Patienten (Placebo: $n = 20$; Spironolacton: $n = 30$) vor. Der Durchmesser der A. brachialis in Ruhe wurde bei 52 Patienten (Placebo: $n = 21$; Spironolacton: $n = 31$) zu beiden Zeitpunkten

bestimmt. Die Änderung der FMD liegt in der Placebogruppe bei -0.33 (-3.97, +2.30) % und in der Interventionsgruppe bei -1.45 (-3.59, +3.65) %. Die Änderung des Diameters der A. brachialis liegt bei -0.09 (-0.28, +0.32) mm (Placebo) vs. 0.08 (-0.19, +0.31) mm. Abbildung 14 veranschaulicht die Resultate der Änderungen von FMD und des Diameters der A. brachialis.

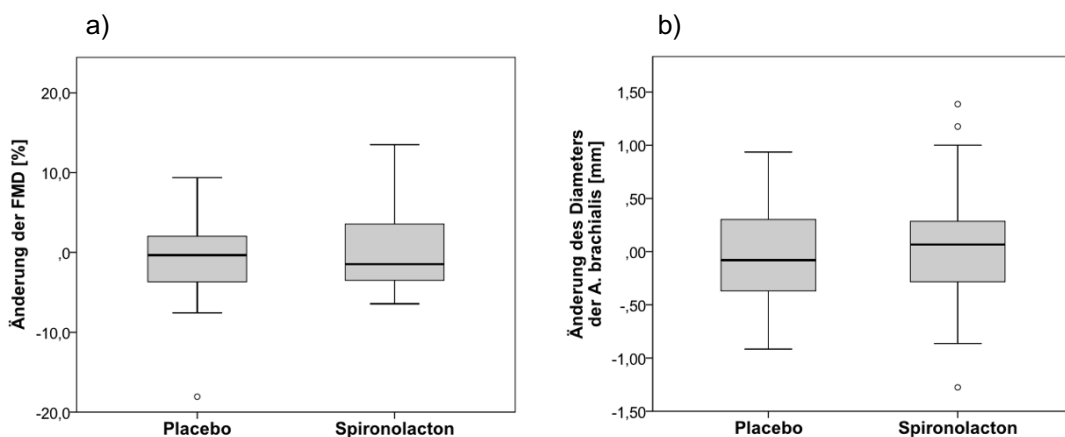


Abbildung 14: Änderung der a) FMD und des b) Diameters der A. brachialis

In Woche 0 erweist sich die FMD in % in der Placebogruppe als etwas höher im Vergleich zur Interventionsgruppe ($8.7 \pm 5.0\%$ vs. $7.5 \pm 4.9\%$). Nach 9-monatiger Interventionsperiode liegt die FMD bei $7.5 \pm 4.9\%$ vs. $8.1 \pm 5.3\%$. Eine signifikante Änderung der FMD kann nach 40 Wochen Behandlung mit Spironolacton im ANCOVA-Modell nicht aufgedeckt werden ($p = 0.486$). Die Differenz der Änderung zwischen den beiden Gruppen liegt bei $1.00 (-1.86, +3.85) \%$. Der Durchmesser der A. brachialis in Ruhe liegt bei der Baseline-Untersuchung in der Placebo-Gruppe bei $4.42 (\pm 0.63)$ mm und in der Spironolacton-Gruppe bei $4.47 (\pm 0.83)$ mm. In der Follow-up-Untersuchung nach 40 Wochen liegt dieser im Placebozweig bei $4.43 (\pm 0.49)$ mm und in der Interventionsgruppe bei $4.54 (\pm 0.80)$ mm. Die mittlere Differenz der Änderung zwischen den beiden Gruppen beträgt $0.06 (-0.23, +0.34)$ mm und liefert kein signifikantes Resultat. Die Ergebnisse von FMD und Diameter der A. brachialis finden sich in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Effekt von Spironolacton auf FMD und den Diameter der A. brachialis

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
FMD, %	8.7±5.0	7.5±4.9	7.5±4.9	8.1±5.3	1.00 (-1.86, +3.85)	0.486
Diameter der A. brachialis, mm	4.42±0.63	4.43±0.49	4.47±0.83	4.54±0.80	0.06 (-0.23, +0.34)	0.695

FMD: n = 20 (Placebo), n = 30 (Spironolacton); Diameter der A. brachialis: n = 21 (Placebo), n = 31 (Spironolacton)

3.3.5 Subgruppenanalyse

Zur weiteren Beurteilung des Effekts von Spironolacton auf PWV, Alx@75, CPP und zentralen Blutdruck wurden Subgruppen gebildet, die neben einer chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ein weiteres Merkmal aufweisen. Zu den untersuchten Subgruppen zählen Hypertoniker, Patienten mit einer Restausscheidung sowohl >500 mL/Tag als auch <500 mL/Tag sowie Studienteilnehmer, die sich kurzfristig oder bereits langfristig Hämodialysebehandlungen unterziehen. Eine langfristige Dialysebehandlung wurde dabei als eine Therapie angesehen, die >12 Monate andauerte. Darüber hinaus wurde nach geschlechterspezifischen Unterschieden hinsichtlich einer MRA-Therapie bei HD-Patienten gesucht. Die Resultate der Subgruppenanalysen sind in den Tabellen 14-20 dargestellt.

Von 68 Studienteilnehmer, die sowohl eine Baseline- als auch Follow-up-Untersuchung der PWV und PWA erhielten, waren 58 (85%) bekannte Hypertoniker. Hiervon befanden sich nach Randomisierung 31 Teilnehmer im Placebo- und 27 im Interventionsarm. Ein signifikanter Effekt von Spironolacton auf die PWV und den Alx@75 kann im ANCOVA-Modell nicht aufgedeckt werden (mittlere Differenz von Δ PWV -0.16 ($p = 0.208$), mittlere Differenz von Δ Alx@75 -0.73 ($p = 0.572$)). Ebenso wenig kann ein Einfluss auf die Änderung des CPP festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lässt sich in Hinblick auf den zentralen Blutdruck nachweisen. Hierbei liegt die mittlere Differenz bei -6.14 mmHg ($p = 0.034$) für Δ CSBP und bei -4.18 mmHg ($p = 0.032$) für Δ CDBP.

Tabelle 14: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	8.9 (±2.0)	9.2 (±1.9)	9.2 (±2.1)	9.3 (±2.1)	-0.16 (-0.42, +0.09)	0.208
Alx@75, %	27.3 (±9.4)	27.0 (±7.0)	24.7 (±8.1)	24.7 (±7.6)	-0.73 (-3.28, +1.83)	0.572
CPP, mmHg	53.5 (±10.9)	56.4 (±11.6)	53.4 (±13.4)	53.3 (±15.4)	-2.95 (-7.09, +1.19)	0.159
CSBP, mmHg	119.8 (±12.6)	123.4 (±12.9)	120.7 (±17.2)	117.7 (±14.1)	-6.14 (-11.79, -0.49)	0.034
CDBP, mmHg	78.7 (±11.6)	80.9 (±11.4)	81.2 (±12.7)	78.3 (±9.3)	-4.18 (-7.99, -0.37)	0.032

PWV und PWA: n = 31 (Placebo), n = 27 (Spironolacton)

Die Hälfte der Patienten (n = 34) wiesen eine Restausscheidung >500 mL/24 Stunden auf. Davon befanden sich 18 Teilnehmer in der Placebo- und 16 in der Interventionsgruppe. Von den Probanden mit einer Restausscheidung <500 mL/24 Stunden befanden sich 14 in der Placebo- und 20 in der Interventionsgruppe. In beiden Subgruppen kann kein signifikanter Effekt auf die arterielle Gefäßsteifigkeit und die zentrale Hämodynamik durch die Intervention mit Spironolacton festgestellt werden (siehe Tabelle 15 und 16).

Tabelle 15: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Restausscheidung >500 mL

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	9.5 (±2.0)	9.7 (±1.9)	9.5 (±2.2)	9.7 (±2.3)	-0.06 (-0.37, +0.26)	0.717
Alx@75, %	28.8 (±9.2)	28.6 (±5.8)	24.0 (±7.1)	26.7 (±7.4)	1.01 (-2.21, +4.24)	0.526
CPP, mmHg	56.0 (± 10.5)	58.8 (±10.3)	57.8 (±13.8)	61.3 (±16.6)	1.47 (-4.79, +7.73)	0.635
CSBP, mmHg	124.3 (±12.1)	127.0 (±11.6)	124.9 (±15.4)	127.1 (±14.4)	-0.26 (-7.85, +7.34)	0.945
CDBP, mmHg	81.3 (±11.0)	83.4 (±10.8)	82.4 (±13.6)	81.3 (±11.7)	-2.96 (-7.47, +1.54)	0.190

PWV und PWA: n = 18 (Placebo), n = 16 (Spironolacton)

Tabelle 16: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Restausscheidung <500 mL

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	8.1 (±1.7)	8.4 (±1.7)	8.5 (±2.1)	8.6 (±2.0)	-0.09 (-0.45, +0.26)	0.606
Alx@75, %	25.4 (±9.3)	25.3 (±8.0)	24.1 (±8.6)	23.0 (±7.2)	-1.40 (-5.04, +2.23)	0.437
CPP, mmHg	49.6 (±10.7)	53.0 (±12.3)	49.5 (±11.1)	48.9 (±10.8)	-4.04 (-8.29, +0.20)	0.061
CSBP, mmHg	113.9 (±10.5)	119.5 (±13.4)	115.3 (±14.9)	113.9 (±11.2)	-6.25 (-13.88, +1.38)	0.105
CDBP, mmHg	75.6 (±11.5)	78.5 (±12.0)	78.5 (±11.1)	77.4 (±7.2)	-2.56 (-8.06, +2.95)	0.351

PWV und PWA: n = 14 (Placebo), n = 20 (Spironolacton)

Die Subgruppe mit einer Dialysedauer >12 Monate umfasste 54 Patienten, während die Subgruppe mit einer Dialysedauer <12 Monate 14 Patienten zählte. In beiden Subgruppen kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Behandlungsarmen (Placebo vs. Spironolacton) aufgedeckt werden. Es zeigt sich weder ein Effekt von Spironolacton auf die Änderung der PWV oder des Alx@75, noch auf den CPP oder den zentralen Blutdruck. Die Resultate finden sich zusammengefasst in Tabelle 17 und 18 dargestellt.

Tabelle 17: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Dialysedauer >12 Monate

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	8.6 (±1.9)	8.9 (±1.9)	9.1 (±2.2)	9.2 (±2.2)	-0.12 (-0.40, +0.15)	0.376
Alx@75, %	27.7 (±9.5)	27.0 (±7.1)	24.2 (±7.4)	24.6 (±7.2)	-0.23 (-3.01, +2.56)	0.871
CPP, mmHg	52.7 (±11.6)	56.8 (±12.7)	54.3 (±12.5)	55.3 (±14.9)	-3.02 (-7.41, +1.38)	0.174
CSBP, mmHg	116.8 (±11.8)	122.4 (±14.1)	119.8 (±15.2)	119.8 (±13.3)	-4.30 (-10.54, +1.93)	0.172
CDBP, mmHg	76.6 (±9.9)	79.8 (±11.4)	79.7 (±12.5)	78.5 (±9.3)	-3.20 (-7.30, +0.90)	0.123

PWV und PWA n = 23 (Placebo), n = 31 (Spironolacton)

Tabelle 18: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Dialysedauer ≤12 Monaten

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	9.7 (±2.1)	9.9 (±1.9)	8.5 (±1.9)	8.6 (±2.0)	-0.19 (-0.88, +0.50)	0.553
Alx@75, %	26.4 (±9.1)	27.7 (±7.0)	27.6 (±11.0)	30.7 (±8.9)	2.25 (-4.87, +9.38)	0.493
CPP, mmHg	54.4 (±9.2)	55.0 (±8.0)	51.3 (±17.5)	54.0 (±17.4)	1.40 (-8.05, +10.84)	0.635
CSBP, mmHg	127.2 (±11.2)	127.1 (±8.4)	128.0 (±20.4)	127.3 (±24.7)	-0.16 (-18.63, +18.32)	0.985
CDBP, mmHg	84.7 (±13.4)	85.1 (±11.1)	90.7 (±9.0)	86.7 (±13.7)	-2.85 (-14.25, +8.56)	0.586

PWV und PWA: n = 9 (Placebo), n = 3 (Spironolacton)

Zur Untersuchung allfälliger geschlechtsspezifischer Unterschiede hinsichtlich einer MRA-Therapie wurden Subgruppen aus allen männlichen (n = 56) und weiblichen Patienten (n = 12) gebildet. Bei den Männern lässt sich dabei eine signifikante mittlere Differenz der Änderung zwischen Spironolacton- und Placebogruppe von CPP, CSBP und CDBP feststellen. Ein signifikanter Effekt der Therapie mit Spironolacton auf die PWV und Alx@75 lässt sich hingegen nicht aufdecken (siehe Tabelle 19). In der Subgruppe der weiblichen Studienteilnehmern erweist sich neben der Differenz der Änderungen des CDBP auch die Differenz von Δ PWV als signifikant.

Während die mittlere Differenz für die untersuchten Parameter zwischen Spironolacton und Placebo in der Subgruppe der männlichen Studienteilnehmern einen negativen Wert annimmt, ist diese in der Subgruppe der Frauen für alle Parameter positiv (siehe Tabelle 19 und 20).

Tabelle 19: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei männlichen Patienten

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	8.8 (±2.1)	9.1 (±2.0)	9.1 (±2.2)	9.2 (±2.2)	-0.23 (-0.48, +0.03)	0.077
Alx@75, %	25.2 (±8.2)	26.1 (±6.5)	22.6 (±7.0)	24.0 (±6.7)	-0.54 (-3.19, +2.12)	0.686
CPP, mmHg	51.8 (±10.3)	56.8 (±11.6)	54.3 (±12.8)	55.2 (±15.3)	-4.09 (-8.00, -0.18)	0.041
CSBP, mmHg	118.2 (±11.5)	125.2 (±12.6)	119.9 (±15.2)	119.2 (±14.2)	-6.99 (-12.83, -1.16)	0.020
CDBP, mmHg	78.4 (±11.7)	82.3 (±11.9)	80.0 (±11.9)	77.8 (±8.8)	-5.51 (-9.27, -1.74)	0.005

PWV und PWA: n = 26 (Placebo), n = 30 (Spironolacton)

Tabelle 20: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei weiblichen Patienten

Parameter	Placebo		Spironolacton		Mittlere Differenz der Änderung (95% CI)	P
	Baseline	Woche 40	Baseline	Woche 40		
PWV, m/s	9.5 (±1.6)	9.3 (±1.9)	7.5 (±1.9)	8.3 (±1.8)	0.62 (+0.04, +1.19)	0.038
Alx@75, %	36.7 (±8.2)	31.9 (±7.2)	31.1 (±8.4)	28.1 (±10.2)	1.24 (-5.58, +8.06)	0.690
CPP, mmHg	59.3 (±12.3)	54.2 (±11.4)	47.3 (±12.6)	50.2 (±12.6)	5.82 (-4.03, +15.67)	0.214
CSBP, mmHg	126.2 (±15.1)	117.2 (±12.5)	117.8 (±19.2)	122.3 (±15.1)	10.43 (-1.68, +22.53)	0.083
CDBP, mmHg	80.7 (±11.1)	77.5 (±9.0)	81.3 (±15.0)	87.8 (±7.7)	8.23 (+1.82, +14.65)	0.018

PWV und PWA n = 6 (Placebo), n = 6 (Spironolacton)

3.4 Determinanten der Änderung von PWV, Alx@75, zentralem Puls- und Blutdruck

Zur Bestimmung von Faktoren, die einen potentiellen Einfluss auf die Änderung der Gefäßsteifigkeitsparameter PWV, Alx@75 sowie CPP und zentralen Blutdruck haben, wurde eine schrittweise lineare Regression durchgeführt. In einem Ausgangsmodell wurde der jeweilige Baselinewert als Prädiktor eingesetzt und geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen diesem und der Änderung der Gefäßsteifigkeitsparameter (abhängige Variable) besteht. In einem zweiten Modell wurden zudem, neben Alter und Geschlecht, Variablen einbezogen, bei denen ein Effekt auf die Änderung arterieller Gefäßsteifigkeit beschrieben ist. Hierzu zählt eine Therapie mittels ACEi oder ARB, Calciumkanalantagonisten und Betarezeptorblocker. Darüber hinaus wurde die Intervention mit Spironolacton ebenfalls als Variable einbezogen. In einem dritten Modell wurden zusätzlich zu den in Modell 2 verwendeten Variablen die Biomarker hsCRP, Ca x P, FGF-23 sowie Albumin und Aldosteron einbezogen. Hiervon verblieb bei Untersuchung der Änderung der PWV und des zentralen Blutdrucks lediglich das hsCRP im Modell. Tabelle 21 liefert einen Überblick über die statistisch signifikanten Variablen. Unter den gewählten Variablen zeigt sich in Hinblick auf die Änderung des CPP als abhängige Variable keine Signifikanz.

Tabelle 21: Determinanten der Änderung von PWV, Alx@ und zentralem Blutdruck

	Beta (CI 95%)	SE	P
Änderung der PWV (R² = 0.118)			
hsCRP	-0.011 (-0.018, -0.004)	0.004	0.003
Änderung des Alx75 (R² = 0.313)			
Alx75 (Baseline)	-0.392 (-0.533, -0.250)	0.071	<0.0001
Änderung des CSBP (R² = 0.342)			
CSBP (Baseline)	-0.370 (-0.556, -0.185)	0.093	<0.001
hsCRP	-0.288 (-0.454, -0.122)	0.083	0.001
Änderung des CDBP (R² = 0.499)			
CDBP (Baseline)	-0.312 (-0.440, -0.184)	0.049	<0.0001
Alter	-0.145 (-0.259, -0.031)	0.057	0.014
Betarezeptorblocker-Therapie	4.329 (1.161, 7.497)	1.584	0.008
hsCRP	-0.228 (-0.325, -0.130)	0.064	<0.0001

4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit untersuchte den potentiellen Effekt des MRA Spironolacton auf die vaskuläre Funktion bei HD-Patienten. Eine 9-monatige Therapie wurde dabei als ausreichend erachtet, um eine Reduktion der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu erwirken. Weiter sollte evaluiert werden, ob die oszillometrisch ermittelte aoPWV und der Alx, mit weiteren Elastizitätsparametern, klinischen und demographischen Charakteristika sowie verschiedenen Biomarkern korrelieren. Schließlich wurde zur Generierung neuer Forschungshypothesen nach einflussnehmenden Faktoren auf die Therapie mit MRA gesucht. Es konnte dargelegt werden, dass im untersuchten Kollektiv von HD-Patienten eine Therapie mit 50 mg Spironolacton täglich über neun Monate keinen Effekt auf die vaskuläre Funktion hat. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass PWV und Alx mit der Compliance der thorakalen Aorta, nicht aber mit der Compliance und Distensibilität der ACC und der FMD der A. brachialis korreliert sind. Abschliessend konnten Hinweise geliefert werden, dass Inflammation, arterielle Hypertonie und geschlechtsspezifische Unterschiede als modulierende Faktoren bei einer MRA-Therapie bei HD-Patienten in Betracht kommen.

4.1 Studienkollektiv

Hinsichtlich der Demographie erweist sich das untersuchte Studienkollektiv bei Betrachtung des Alters mit groß angelegten Beobachtungs- und Interventionsstudien bei Dialysepatienten als vergleichbar. Allerdings fällt auf, dass lediglich rund ein Fünftel der untersuchten Probanden weiblich ist. Damit fällt dieser Anteil geringer aus als in anderen westlichen Dialysekohorten [121][150][151]. Dieser Umstand lässt sich nur schwer erklären, da auch in der Bundesrepublik Deutschland der Frauenanteil von Patienten an der Dialyse deutlich höher ist [69]. Eine Erklärung liegt eventuell in der Tatsache begründet, dass weibliche Patienten durch den betreuenden Nephrologen oder Hausarzt möglicherweise bereits vor Studienantritt mit einem MRA behandelt waren und folglich von der Studie ausgeschlossen wurden. Gründe für eine zuvor eingeleitete (off-label) MRA-Therapie liegen unter Umständen in einem vermindertem Überlebensvorteil weiblicher gegenüber männlichen Dialysepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, welcher an einer großen Datenanalyse der internationalen Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) gezeigt werden konnte [152]. An Begleiterkrankungen, die mit einer gesteigerten arteriellen Gefäßsteifigkeit einhergehen, zeigte sich im untersuchten Kollektiv eine hohe Prävalenz an einer

arteriellen Hypertonie, wie dies bei HD-Patienten mehrheitlich vorzufinden ist [121][153]. In ca. einem Viertel der Patienten fand sich ein Diabetes mellitus oder eine koronare Kardiopathie. Auffallend ist dabei, dass die Prävalenz eines Diabetes mellitus in vergleichbaren Populationen tendenziell etwas tiefer liegt [121]. Unabhängig dieser Risikofaktoren ist das untersuchte Patientenkollektiv sowohl hinsichtlich der Merkmale Dialysedauer, BMI, Körpergröße und -gewicht, als auch Albumin und Marker des Mineralstoffwechsels repräsentativ für Populationen mit dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankungen [150][154]. Betrachtet man die Höhe des hsCRP bei Baseline als Marker für Inflammation, fällt im Vergleich mit anderen Patientenkollektiven mit terminaler Niereninsuffizienz auf, dass dieses durchschnittlich in einem tieferen Bereich liegt [150].

Eine vorbestehende pharmakologische Inhibition des RAAS mittels ACEi oder ARB fand sich in mehr als der Hälfte der Patienten, eine Therapie mittels Beta-Blockade in 68% und eine Intervention mittels Calciumblockade in ca. 50% der Fälle. In diesem Zusammenhang ist der Umstand bemerkenswert, dass in der hier vorliegenden Arbeit und einem RCT von Charytan et al. eine Stratifikation anhand einer vorbestehenden ACEi- oder ARB-Therapie vorgenommen wurde [155][156], während vergleichbare Interventionsstudien mit Spironolacton Populationen untersuchten, in welchen sämtliche Patienten eine vorbestehende ACEi/ARB-Therapie hatten [142][157][158], oder aber Patienten mit einer RAAS-inhibierenden Medikation ausgeschlossen wurden [154].

4.2 Korrelationen

Wie longitudinale Studien konsistent und überzeugend zeigten, stellen das biologische Alter und der Blutdruck die maßgeblichen Determinanten arterieller Gefäßsteifigkeit dar [159][160][161][162]. Auch in der hier untersuchten Population ließ sich eine starke Korrelation von Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit mit dem Alter feststellen, was somit im Einklang mit einer Reihe vorausgegangener Publikationen bei terminaler Niereninsuffizienz steht [160][161]. Hinsichtlich des Blutdrucks fand sich im Kollektiv der MiREnDa-Studie eine signifikante Korrelation der PWV mit dem MAP, wohingegen dies für den Alx nicht zutraf.

Physiologische Gegebenheiten, insbesondere Körpergröße und -gewicht beeinflussen Augmentation und PWV. In einer Studie mit 226 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in den Stadien 1 bis 4 und 155 Patienten ohne Nierenerkrankung

untersuchten Afsar et al. die Zusammenhänge zwischen Nierenerkrankten und Nierengesunden hinsichtlich anthropometrischer Parameter und mittels Mobil-O-Graph PWA® bestimmten Messgrößen arterieller Gefäßsteifigkeit. In beiden Gruppen waren PWV und Alx@75 negativ mit der Körpergröße und der Alx@75 negativ mit dem Körpergewicht korreliert [163]. Diese Resultate spiegeln sich im hier untersuchten Kollektiv mit chronisch dialysepflichtigen Patienten wider.

Assoziationen zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und LVH bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden bereits vor rund 30 Jahren beschrieben [164][165]. In der Folge konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass der LVMI als Maß für LVH mit arterieller Hypertonie, arterieller Gefäßsteifigkeit und dem Ausmaß vaskulärer Kalzifikation assoziiert ist [166]. Eine Korrelation zwischen PWV und LVMI, welcher als primärer Endpunkt in der MiREnDa-Studie erhoben wurde, fand sich, wenn auch nur schwach, auch in der untersuchten Studienpopulation. In der Vergangenheit wurde dabei die LVM echokardiografisch und die PWV tonometrisch bestimmt, während diese Parameter in der vorliegenden Arbeit mittels Kernspintomographie (LVMI) und oszillometrisch (PWV) erhoben wurden.

Die Beantwortung der Frage, inwiefern die Dialysedauer Einfluss auf die elastischen Eigenschaften der Arterien bei chronischen Nierenerkrankungen hat, fällt in der Literatur unterschiedlich aus. Nachdem in einer kleinen Population von 24 Probanden unter HD-Behandlung ein signifikanter Zusammenhang zwischen arterieller Compliance und der Dialysedauer gezeigt wurde und in einer weiteren Arbeit die Änderung der PWV pro Monat mit der Dialysedauer korrelierte [167][168], konnte in einer Arbeit von Matsumae et al. an 143 nicht-diabetischen HD-Patienten in multivariaten Modellen die Dialysedauer als unabhängigen Einflussfaktor ausgemacht werden, während sich keine signifikante univariate Korrelation zeigen ließ [169]. Letzteres steht in Einklang mit den hier erhobenen Resultaten und weiteren Veröffentlichungen, die keine signifikante Korrelation zwischen Dialysedauer und arterieller Gefäßsteifigkeit zeigen konnten [170][171].

Zur Klärung der Frage, ob sonografisch und MR-tomografisch erfasste Parameter der Gefäßelastizität als Surrogat von oszillometrisch erfasster aoPWV und Alx dienen können, wurde ebenfalls nach Assoziationen mittels Korrelation gesucht. Je geringer die Dehnbarkeit eines Gefäßes ist, desto höher ist die PWV [9]. Entsprechend zeigte sich eine starke negative Korrelation zwischen der aoPWV und MR-tomografisch bestimmter

Compliance der AAO und DAo. Beachtenswert ist eine abnehmende Stärke der Korrelation von zentral nach peripher. Es liefert einmal mehr ein Indiz dafür, dass auch die oszillometrisch ermittelte aoPWV die gewünschte, also möglichst herznahe Gefäßsteifigkeit umschreibt. Die prognostische Bedeutung für Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz konnte sowohl für die aortale Rigidität als auch für die arterielle Steifigkeit der ACC gezeigt werden [50][170]. Eine inverse Korrelation zwischen zentraler PWV und Distensibilität der ACC konnte von Koivisto et al. an 1723 gesunden Teilnehmern der Young Finns Study in linearen Regressionsmodellen gezeigt werden [172]. London et al. beschreiben außerdem eine starke negative Korrelation von aoPWV und Distensibilität der ACC [173]. Demgegenüber stehen die Resultate im hier untersuchten Kollektiv. Weder für die PWV, noch für den Alx@75 konnte eine signifikante Korrelation mit den erhobenen Elastizitätsparametern der ACC (Diameter Distensibilität in % und Diameter Compliance in %/mmHg) gefunden werden. Dies könnte als Indiz gesehen werden, dass sich bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zentrale von lokalisierten, weiter peripher gelegenen „Stiffnessprozessen“ – zumindest in der untersuchten Population – doch unterscheiden könnten. Die Diskrepanz zwischen den Resultaten von London et al. und den hier dargelegten ist eventuell in einer unterschiedlichen Methodik zu finden, auf die in der erwähnten Arbeit nicht näher eingegangen wird. Als beeinflussende Faktoren sind die Aufzeichnungsdauer der PWV- und PWA-Messungen, Bestimmung der Stiffnessparameter im dialysefreien Intervall, respektive am Tag der Dialyse denkbar. Es muss weiterhin auf mögliche Untersucher-abhängige Unterschiede bei sonografisch erhobener Parameter im Zuge des multizentrischen Designs hingewiesen werden.

Das Ausmaß arterieller Gefäßsteifigkeit ist physiologischerweise vom funktionellen Zustand der peripheren Zirkulation abhängig, die ihrerseits durch den Sympathikotonus, aber auch durch die Endothelfunktion reguliert wird [174]. Bei Betrachtung vergleichbarer klinischer Studien, die die Beziehung zwischen FMD als Surrogat endothelialer Funktion und arterieller Gefäßsteifigkeit betrachten, finden sich widersprüchliche Resultate. Während einerseits negative Korrelationen zwischen FMD, PWV und Alx gezeigt werden konnten [37][175], gelang es anderen Autoren nicht oder nur für bestimmte Altersgruppen einen Zusammenhang zwischen FMD und Parametern struktureller arterieller Gefäßsteifigkeit zu beschreiben [172][176]. In diesem Zusammenhang besonders interessant ist die Arbeit von Soltész et al., welche die Korrelationen von FMD und oszillometrisch erfasster aoPWV und Alx@75 bei 101

Patienten mit verschiedenen zugrunde liegenden Autoimmunerkrankungen zeigen konnten [175]. Der Einfluss einer Inflammation wie sie bei Autoimmunerkrankungen, aber auch chronischer Nierenerkrankung vorzufinden ist, ist ein wichtiger Ausgangspunkt innerhalb (beschleunigter) vaskulärer Remodelingprozesse [21]. Vor diesem Hintergrund wäre auch im hier untersuchten Kollektiv eine negative Korrelation mit inflammatorischen Markern zu erwarten gewesen. Allerdings ist die FMD von einer Reihe Faktoren abhängig. Dies schließt auch eine gewisse Untersucherabhängigkeit ein, die im Rahmen eines multizentrischen Studiendesigns trotz vorhandener SOPs allenfalls zum Tragen kommt. Darüber hinaus sind aber auch weitere Faktoren wie z.B. das Ausmaß einer (latenten) Entzündungsaktivität als mögliche modulierende Faktoren in Erwägung zu ziehen.

Eine chronische Inflammation und ein gestörter Mineralstoffwechsel kennzeichnen chronische Nierenerkrankungen. Bereits vor rund 20 Jahren konnte von London et al. bei HD-Patienten eine positive Korrelation zwischen aoPWV und der Höhe des CRPs gezeigt werden [106]. Weitere Publikation konnten ebenfalls demonstrieren, dass arterielle Gefäßsteifigkeit mit inflammatorischen Biomarkern assoziiert ist [103][177][178]. Eine negative Korrelation zwischen aoPWV und Serum-Albumin bei Dialysepatienten konnte ebenso beschrieben werden [177][179]. Allerdings gibt es auch Veröffentlichungen, die keine Assoziation von Parametern arterieller Gefäßsteifigkeit mit inflammatorischen Markern wie Akut-Phase-Proteinen nachweisen konnten [180][179]. Hinsichtlich der Biomarker des Mineralstoffwechsels finden sich mehrheitlich keine Assoziationen mit Parametern arterieller Gefäßsteifigkeit [178][179][181]. In der hier untersuchten Population ließen sich keine Korrelationen von aoPWV und AIX@75 mit dem Serum-Albumin, dem hsCRP, dem Ca x P, Aldosteron oder dem FGF-23 nachweisen. Beachtenswert in diesem Zusammenhang erscheint der Umstand, welcher Methodik die Erhebung der Biomarker und Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit gefolgt ist. Wurde bei London et al. das CRP gemessen und die PWV mittels Dopplersonografie bestimmt [106], erfolgte andernorts die Bestimmung des hsCRPs und die Ermittlung der PWV tonometrisch [179][180]. Darüber hinaus sind auch der Zeitpunkt der Bestimmung der Biomarker und der Gefäßsteifigkeitsparameter in Bezug auf den Zeitpunkt der Dialysebehandlung, die Dialysemodalität und die Ethnie als beeinflussende Faktoren möglicher Assoziationen in Betracht zu ziehen.

4.3 Effekt von Spironolacton auf die vaskuläre Funktion

Nach 9-monatiger täglicher Behandlung mit 50 mg Spironolacton bei HD-Patienten ließ sich kein Effekt auf die vaskuläre Funktion feststellen. Dabei zeigte sich weder ein Effekt auf die Parameter struktureller (PWV, Alx@75, Compliance, Distensibilität), noch auf die Parameter funktioneller (FMD) arterieller Gefäßsteifigkeit. Ebenso konnten keine Effekte auf den CPP, den CSBP und CDBP nachgewiesen werden.

Nachdem Matsumoto et al. 2014 an 309 japanischen oligo- bis anurischen HD-Patienten in einer RCT eine Reduktion um 60% des Anteils an Hospitalisierungen aufgrund eines kardiovaskulären Ereignis und eine Reduktion um 65% der Gesamtmortalität unter Spironolacton zeigen konnten [182], kamen Hasegawa et al. in einem unlängst veröffentlichten Review ebenfalls zum Schluss, dass ein günstiger Effekt auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität durch Spironolacton bei HD-Patienten, trotz einiger negativer Resultate, potentiell besteht [183]. Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen im Stadium 2 und 3 konnte eine Reduktion der LVM und der arteriellen Gefäßsteifigkeit durch eine MRA-Therapie erreicht werden [132]. Bei Dialysepatienten hingegen liegen widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich eines günstigen Effektes auf kardiovaskuläre Surrogate für Mortalität und Morbidität vor. Einige kleinere Studien lieferten uneinheitliche Resultate bei Betrachtung des Effekts einer MRA-Therapie auf die LVM [184][185], der kardialen und endothelialen Funktion [141][186] sowie auf Parameter arterieller Gefäßsteifigkeit [185]. Nachfolgend untersuchten Ito et al. bei 158 PD-Patienten in einem randomisiert-kontrollierten Design den Effekt von 25 mg Spironolacton pro Tag auf die LVM und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und fanden nach 6, 18 und 24 Monaten eine signifikante Reduktion des mittels Echokardiografie bestimmten LVMI sowie eine Verbesserung der LVEF nach 24 Monaten [157]. Lin et al. demonstrierten bei 253 Dialysepatienten unter Behandlung mit 25 mg Spironolacton einmal täglich über 24 Monate eine Reduktion der LVM (gemessen mittels Echokardiografie), eine Verbesserung der LVEF sowie der endothelialen Funktion (gemessen mittels FMD) [142]. In den beiden jüngsten RCTs bei HD-Patienten, SPin-D und MiREnDa, ließen sich nach 36- bzw. 40-wöchiger Therapie mit bis zu 50 mg Spironolacton täglich keine signifikanten Effekte auf kardiale Struktur und Funktion feststellen [156][187][188]. Es ist zu bemerken, dass es sich bei den Arbeiten von Ito und Lin et al. um Studien mit asiatischen Populationen, während es sich bei MiREnDa und SPin-D um Dialysepatienten westlicher Populationen handelt.

Zur Untersuchung der Wirkung von 50 mg Spironolacton dreimal wöchentlich bei nicht diabetischer dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung auf die strukturellen Gefäßeigenschaften, bestimmten Vukusich et al. in einem RCT mit 66 HD-Patienten die IMT der A. carotis bei Baseline und nach 24 Monaten und stellten in der Interventionsgruppe eine Progressionsreduktion fest [154]. Zuvor berichteten im Jahr 2004 Nitta et al. über fünf männliche HD-Patienten, die unter 50 mg Spironolacton täglich eine Reduktion der aortalen Kalzifikation zeigten [189]. Sie vermuteten als zugrundeliegenden Mechanismus eine Reduktion der Expression proinflammatorischer Moleküle durch die MRA-Therapie. Darüber hinaus wurde in einer jüngeren Arbeit bei 37 kaukasischen PD-Patienten der Effekt von 50 mg Spironolacton täglich zusätzlich zu einer bestehenden ACEi- oder ARB-Therapie auf die PWV und LVM untersucht [158]. Nach 12-monatiger MRA-Therapie konnten dabei keine signifikanten Effekte auf PWV oder LVM abgeleitet werden.

Ein genetischer Einfluss in Hinblick auf das Therapieansprechen pharmakologischer Interventionen bei dialysepflichtigen Nierenerkrankungen muss als beeinflussender Faktor berücksichtigt werden, da unterschiedliche strukturelle und funktionelle Eigenschaften des kardiovaskulären Systems vorliegen könnten. Dies zeigt sich auch daran, dass eine Assoziation zwischen Lipoprotein-Spiegeln und kardiovaskulären Endpunkten in westlichen und asiatischen Populationen unterschiedlich ausfällt [190][191]. Unterschiedliche Ausprägungen (vaskulärer) inflammatorischer Zustände in verschiedenen Populationen könnten in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle spielen. Dies könnte ebenso bei einer MRA-Therapie von Bedeutung sein und auch einen Erklärungsansatz liefern, warum Spironolacton keinen Effekt auf die vaskuläre Funktion zeigte.

Weiterhin muss die Art der Dialysebehandlung als beeinflussender Faktor in Betracht gezogen werden. Möglicherweise profitieren PD-Patienten eher von einer MRA-Therapie als jene an der HD [142][156][157][187]. Das kardiovaskuläre System von Patienten an der HD sieht sich aufgrund von rezidivierend auftretenden Volumenüberladungen und Dialyseseshunts im Vergleich zur PD additiven Belastungen ausgesetzt. Darüber hinaus ist auch an eine gesteigerte Aktivität des Immunsystems unter HD-Behandlungen zu denken, die durch bakterielle DNA-Fragmente, Endotoxine oder kleine Muramyl-Dipeptide im Dialysat unterhalten werden kann [21]. Dies könnte in einem reduzierten Ansprechen einer MRA-Therapie resultieren.

Die Resultate zur in der vorliegenden Arbeit beschriebenen vaskulären Funktion stehen in Einklang mit den meisten bei westlichen HD- und PD-Patienten durchgeführten randomisierten prospektiven Studien. Im Unterschied dazu steht die Arbeit von Vukusich et al., die einen positiven Effekt durch Spironolacton auf die strukturellen vaskulären Eigenschaften zeigen konnte [154]. Allerdings ist zu bemerken, dass hier Patienten, die in der Vorgeschichte mit einer RAAS- oder Beta-blockierenden Medikation therapiert waren, von der Studie ausgeschlossen wurden. Die Annahme, dass der ableitbare Effekt der MRA-Therapie auf die IMT der ACC folglich primär auf einer direkten Inhibierung des RAAS beruht, darf daher angenommen werden. Hinzu kommt, dass trotz der Annahme, dass sich ein Therapieeffekt von Spironolacton früher auf PWV, Alx oder zentrale Puls- und Blutdrücke einstellt als auf die IMT, ist eine Therapiedauer von neun Monaten möglicherweise nicht ausreichend, um einen darstellbaren Effekt abzuleiten. Letztlich ist auch in Erwägung zu ziehen, ob sich potentielle therapeutische Effekte, die sich folglich in einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Dialysepatienten ausdrücken, aufgrund einer zu geringen Effektstärke oder weiterer zugrundeliegender Wirkmechanismen in der hier durchgeführten Studie nicht abbilden lassen.

4.3.1 Subgruppenanalyse: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck

Zur Evaluierung der Frage, ob HD-Patienten mit einem weiteren Merkmal von einer MRA-Therapie profitieren könnten, wurden Subgruppen gebildet und der Effekt von Spironolacton auf diese untersucht. Keinen Einfluss auf eine MRA-Therapie hatten dabei die Dialysedauer (>12 vs. <12 Monate) und die Restausscheidung (>500 mL/24 Stunden vs. <500 mL/24 Stunden). Entsprechend der Resultate der Gesamtpopulation (n = 68) fanden sich in den oben genannten Subgruppen keine Änderungen der PWV oder der PWA.

Anders verhielt es sich bei den Hypertonikern. Zwar zeigte sich keine signifikante Änderung der PWV und des Alx unter Therapie, allerdings konnte ein günstiger Effekt auf den CSBP (Änderung CSBP -6.14 (-11.79, -0.49) mmHg, p = 0.034) und CDBP (Änderung CDBP -4.18 (-7.99, -0.37) mmHg, p = 0.032) aufgedeckt werden.

Kalizki et al. konnten an 51 Patienten mit refraktärer arterieller Hypertonie einen günstigen Effekt sowohl auf den peripheren und zentralen Blutdruck als auch auf PWV und Alx nach 26-wöchiger Behandlung mit 50 mg Eplerenon feststellen. Die meisten vorigen Studien bei Dialysepatienten konnten jedoch keinen Effekt auf den Blutdruck durch eine MRA-Therapie demonstrieren [154][182][185][192][193]. Flevari et al. und Gross et al. hingegen konnten eine signifikante Änderung des Blutdrucks feststellen

[141][194]. In diesem Zusammenhang ist der Umstand bemerkenswert, dass bei Flevari et al. sämtliche Probanden eine arterielle Hypertonie zu Studienbeginn aufwiesen. In einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie mit 76 HD- und PD-Patienten mit refraktärer arterieller Hypertonie gelang es Ni et al., in der Interventionsgruppe (25 mg Spironolacton über 12 Wochen) eine signifikante Änderung des Gelegenheits- und 24-Stunden-Blutdrucks nachzuweisen [195]. Dies und die in der vorliegenden Arbeit erbrachten Resultate des zentralen Blutdrucks bringen zum Ausdruck, dass Dialysepatienten mit bestehender arterieller Hypertonie von einer Intervention mit MRA möglicherweise profitieren könnten. Geschlechterspezifische Unterschiede bei Dialysepatienten scheinen einen Einfluss auf die Mortalität zu haben. Resultate der Dialysis Outcomes and Practice Pattern (DOPPS) Studie deuten darauf hin, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein geringeres Überleben an der Dialyse haben [152]. Guajardo et al. führen dies in Teilen auf eine eingeschränkte vaskuläre Funktion bei weiblichen Dialysepatienten zurück [151]. Die Resultate der Subgruppen männlich vs. weiblich deuten ebenso daraufhin, dass geschlechterspezifische Unterschiede bei einem Einsatz von MRA zur Beeinflussung von arterieller Gefäßsteifigkeit und zentraler Hämodynamik allenfalls zu berücksichtigen sind, da Frauen ein vermeintlich vermindertes Therapieansprechen haben. Allerdings sind diese Erkenntnisse im Kontext kleiner Fallzahlen zu betrachten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im hier untersuchten Kollektiv eine MRA-Therapie mit 50 mg Spironolacton täglich bei HD-Patienten keinen Effekt auf die vaskuläre Funktion zeigte. Zur Evaluation, ob ein Einsatz von MRA allenfalls in anderen Populationen mit terminaler Niereninsuffizienz wie PD-Patienten, Dialysepatienten mit arterieller Hypertonie, Nicht-Kaukasier gerechtfertigt ist, oder geschlechtsspezifische Unterschiede bei Dialysepatienten eine Rolle spielen, bedarf es weiterer Forschung in Form größer angelegten Studien.

4.4 Einflussnehmende Faktoren auf eine MRA-Therapie

Eine Reihe von pharmakologischen Interventionen, die in anderen Populationen eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erreichen konnten, erwiesen sich bei Dialysepatienten als unwirksam. Neben Dialysebehandlungen an sich geht die terminale Nierenerkrankung mit Alterationen einher, die ein Therapieansprechen von pharmakologischen Interventionen zur Verlangsamung von «Stiffnessprozesse» herabsetzen oder verhindern, zumindest aber modulieren könnten. Zur Generierung

etwaiger neuer Forschungshypothesen wurde nach Biomarkern gesucht, die als Indikatoren dieser Alterationen gelten und ein Therapieversagen potentiell determinieren. An getesteten Biomarkern erwies sich lediglich das hsCRP als determinierender Faktor für die Änderung der PWV und der zentralen Blutdrücke, während das Ca x P, FGF-23 sowie Albumin und Aldosteron die Güte des Modells nicht verbesserten. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass zuvor Einflussgrößen wie die jeweilige Baselinevariable, Alter und Geschlecht sowie vorbestehende therapeutische Interventionen mit bekanntem Effekt auf die arterielle Gefäßsteifigkeit einbezogen wurden. Somit müssen die erhaltenen Resultate vor dem Hintergrund kleiner Fallzahlen betrachtet werden.

Eine Reihe von Biomarkern konnte im Zusammenhang mit erhöhter vaskulärer Kalzifizierung, arterieller Voralterung und oxidativem Stress identifiziert werden. Obgleich deren Bedeutung in Hinblick auf die Pathogenese der arteriellen Gefäßsteifigkeit nicht abschließend geklärt ist, ließ sich beispielsweise eine Assoziation zwischen einer Hyperphosphatämie und einer erhöhten vaskulären Kalzifizierung bei chronischen Nierenerkrankungen zeigen [196][197]. Einerseits lassen sich in diesem Zusammenhang erhöhte Konzentrationen von Markern bestimmen, die für eine osteoblastäre Differenzierung glatter Muskelzellen der Gefäße sprechen, andererseits sind im Setting der chronischen Niereninsuffizienz protektive Proteine, die einen hemmenden Einfluss auf die Kalzifizierungsprozesse haben, vermindert [198][199]. Als regulierender Faktor des Phosphat- und Vitamin-D-Haushaltes nimmt der Wachstumsfaktor FGF-23 möglicherweise eine entscheidende, bislang jedoch ungeklärte Rolle bei chronischen Nierenerkrankungen ein. Erhöhte FGF-23-Spiegel bei HD-Patienten gehen mit einer gesteigerten Mortalität einher [200][201]. Die vorliegende Studie liefert allerdings keine Hinweise, dass von den untersuchten Biomarkern des Mineralstoffwechsels, darunter FGF-23, ein Effekt auf das Therapieansprechen einer MRA-Therapie ausgeht. Ebenso wenig konnte weder Albumin, das seinerseits einen prädiktiven Wert für die Gesamtmortalität unter Dialysepatienten besitzt [202], noch Aldosteron, das im Zuge der Überaktivität des RAAS potentiell toxisch und Inflammation-induzierend auf das vaskuläre System wirkt, als Determinanten eines Therapieansprechen aufgedeckt werden. Allein das hsCRP konnte als einflussnehmender Faktor auf eine MRA-Therapie ermittelt werden. Eine bei Dialysepatienten vorherrschende Alteration ist ein fortwährender Zustand chronischer Mikroinflammation, der die Mortalität von HD-Patienten erhöht und als wesentlicher

Faktor für ein abgeschwächtes Therapieansprechen von „Destiffening“-Strategien angesehen wird [105][106]. Die Frage, ob inflammatorische Prozesse die Genese der Gefäßrigidität primär determinieren oder gar die Grundlage dessen darstellen, ist Gegenstand in einigen Studien und Reviews [21][203][204]. Eine Modulierung durch Entzündungsprozesse von pharmakologischen Interventionen erscheint bei Dialysepatienten wahrscheinlich und unterstreicht die Rolle von Entzündungsprozessen bei chronischen Nierenerkrankungen. Ob eine vermehrte oder verminderte Expression von Biomarkern des Mineralstoffwechsels für ein Therapieansprechen mitverantwortlich ist, lässt sich, auch aufgrund kleiner Fallzahlen, nicht abschließend klären. Weiterhin ist denkbar, dass die gewählten Parameter die Prozesse im Zielorgan, also im Gefäß, nicht exakt genug umschreiben und ihre Aussagekraft daher zu gering ist. Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zwischen renokardiovaskulärem System, Inflammation und weiteren Alterationen wie ein gestörter Mineralstoffwechsel sind komplex. Ein genaueres Verständnis dieser Zusammenhänge und die Prüfung neuer Therapieansätze setzt weitere intensive Forschung voraus.

4.5 Limitationen und Stärken

Limitationen der Studie umfassen einen geringen oder fehlenden Anteil an Frauen, Nicht-Kaukasiern und PD-Patienten, sodass sich die Resultate möglicherweise nicht auf andere Dialysepopulationen übertragen lassen. Kleine Fallzahlen, wie sie in den untersuchten Subgruppen und bei der Suche potentieller Determinanten für ein Ansprechen der MRA-Therapie vorliegen, müssen darüber hinaus als Limitation der Repräsentativität der Resultate angesehen werden. Eine weitere Einschränkung ist der Umstand, dass zwei Patienten bei den 24-Stunden-Messungen von PWV und PWA zur Baseline lediglich eine bzw. drei gültige Messungen lieferten, und bei vier Studienteilnehmern bei Baseline lediglich Tages- und keine nächtlichen Messungen vorlagen.

Zu den Stärken zählen die Konzeption und Durchführung als randomisiert kontrollierte Doppelblindstudie, die Stratifikation der Studienteilnehmer nach vorbestehender Therapie mit einem ACEi oder ARB und die gewählte, mit 50 mg Spironolacton täglich relativ hohe, Dosierung. Weiterhin wurden die vaskulären Funktionsparameter vor Studienbeginn als sekundäre Endpunkte festgelegt. Zur Beurteilung der arteriellen

Gefäßsteifigkeit wurden verschiedene Untersuchungsmodalitäten herangezogen. Darüber hinaus wurden PWV und PWA über 24 Stunden bestimmt. Die untersuchten Parameter machen es möglich, die Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems bei HD-Patienten an verschiedenen Lokalisationen zu untersuchen und liefern Informationen zur aortalen Gefäßfunktion, der Distensibilität und Compliance der ACC und der Endothelfunktion der A. brachialis.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Nierenerkrankungen gehen mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie weisen bei chronisch Nierenerkrankten zwar eine hohe Prävalenz auf, liefern aber nur eine partielle Erklärung für das ausgeprägte kardiovaskuläre Risikoprofil. Charakteristisch für chronische Nierenerkrankungen, insbesondere im Stadium der Dialysepflichtigkeit, ist eine ausgeprägte Voralterung der Gefäße. Die Vorgänge, die den beschleunigten vaskulären Alterungsprozessen zugrunde liegen, sind komplex und umfassen ein Zusammenspiel aus einem gestörten Mineralstoffwechsel, der Akkumulation urämischer Toxine und chronischer Inflammation. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) nimmt dabei eine zentrale Rolle ein. Eine gesteigerte Aktivität des RAAS ist ein Merkmal von kardionalen Syndromen und moduliert jenseits seiner Effekte auf den Blutdruck vaskuläre Entzündungs- und Remodelingprozesse. Durch das vaskuläre Altern kommt es zur Abnahme arterieller Compliance und zur Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Dadurch erhöht sich das Risiko für Endorganschäden. Die arterielle Gefäßsteifigkeit ist ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei chronisch-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und eine Reduktion arterieller Rigidität geht mit einem verbesserten Überleben einher. Randomisierte Studien bei Dialysepatienten konnten bislang keinen eindeutigen Nutzen etablierter pharmakologischer Interventionen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos und vaskulärer «Stiffeningprozesse» feststellen. Als ein potentiell wirksamer Therapieansatz werden Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) angesehen. Allerdings liegen hierzu nur wenige qualitativ hochwertige Daten vor. Die vorliegende Arbeit evaluierte als Teil der randomisierten Placebo-kontrollierten MiREnDa-Studie, ob die tägliche Einnahme von 50 mg Spironolacton über neun Monate einen Effekt auf die vaskuläre Funktion bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung an der Hämodialyse (HD) hat. Neben oszillometrisch ermittelter aortaler PWV, Augmentationsindex (Alx), zentralem Puls- und Blutdruck wurden zur Evaluation der vaskulären Funktion die Compliance der thorakalen Aorta und der A. carotis communis sowie die Distensibilität der A. carotis communis und die Fluss-vermittelte Dilatation der A. brachialis vor Studienbeginn als sekundäre Endpunkte festgelegt. Ein weiterer Aspekt, der evaluiert wurde, war die Frage nach Korrelationen zwischen PWV und Alx einerseits und weiteren Parametern vaskulärer Funktion, klinischen Merkmalen und Biomarkern andererseits. Die vorliegende Arbeit versuchte darüber hinaus, klinische Merkmale (Komorbiditäten, Inflammation), die ein

Therapieansprechen von MRA potentiell modulieren, zu identifizieren. Das zentrale Ergebnis dieser Arbeit war, dass eine MRA-Therapie mit 50 mg Spironolacton täglich über neun Monate im untersuchten Kollektiv keinen Effekt auf die vaskuläre Funktion zeigte. Weitere Erkenntnisse der Studie waren, dass PWV und Alx eine starke Korrelation mit der zentralen Compliance aufwiesen, welche sich für die vaskuläre Funktion der A. carotis communis und die Endothelfunktion nicht nachweisen ließ. Während sich bei Studieneintritt keine Assoziation zwischen Biomarkern und vaskulärer Funktion feststellen ließ, schien zumindest das hochsensitive CRP als Ausdruck von Entzündungsprozessen einen Einfluss auf die Therapie mit MRA bei HD-Patienten zu nehmen. Ob einzelne Subgruppen mehr (HD-Patienten mit arterieller Hypertonie) oder weniger (weibliche HD-Patienten) von einer Therapie mit MRA profitieren und welche Gegebenheiten ein Therapieansprechen modulieren (Inflammation), sollte in weiteren Studien untersucht werden, damit die therapeutischen Optionen in diesem vulnerablen Patientengut möglichst optimal ausgeschöpft werden können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Middeke, 'Zentraler aortaler Blutdruck: Bedeutender Parameter für Diagnostik und Therapie', *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 142, pp. 1430–1436, 2017.
- [2] C. Wanner, K. Amann, and T. Shoji, 'The heart and vascular system in dialysis', *Lancet*, vol. 388, no. 10041, pp. 276–284, 2016.
- [3] M. Tonelli *et al.*, 'Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review', *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, no. 7, pp. 2034–2047, 2006.
- [4] J. Baulmann *et al.*, 'Arterial stiffness and pulse wave analysis: consensus paper on basics, methods and clinical applications', *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 135, no. SUPPL. 1. 2010.
- [5] P. Tozzi, A. Corno, and D. Hayoz, 'Definition of arterial compliance', *Am J Physiol Hear. Circ Physiol*, vol. 278, no. 4, pp. H1407–H1407, 2000.
- [6] A. Roguin, 'Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer', *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 60, no. 1, pp. 73–79, 2006.
- [7] I. S. Mackenzie, I. B. Wilkinson, and J. R. Cockcroft, 'Assessment of arterial stiffness in clinical practice', *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 95, no. 2, pp. 67–74, 2002.
- [8] B. Hametner, S. Wassertheurer, J. Kropf, C. Mayer, B. Eber, and T. Weber, 'Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: Comparison with intra-aortic catheter measurements', *Blood Press. Monit.*, vol. 18, no. 3, pp. 173–176, Jun. 2013.
- [9] J. C. Bramwell and A. V Hill, 'The Velocity of the Pulse Wave in Man', *Lancet*, vol. 298, no. 13, pp. 298–306, 1922.
- [10] R. D. Latham, N. Westerhof, P. Sipkema, B. J. Rubal, P. Reuderink, and J. P. Murgo, 'Regional wave travel and reflections along the human aorta: A study with six simultaneous micromanometric pressures', *Circulation*, vol. 72, no. 6, pp. 1257–1269, 1985.
- [11] F. U. S. Mattace-Raso *et al.*, 'Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "Establishing normal and reference values"', *Eur. Heart J.*, vol. 31, no. 19, pp. 2338–2350, 2010.
- [12] J. Nürnberger, 'Bedeutung des zentralen und des peripheren blutdrucks für die einstellung der arteriellen hypertension', *Herz*, vol. 37, no. 7, pp. 735–741, 2012.
- [13] M. F. O'Rourke and J. Hashimoto, 'Mechanical Factors in Arterial Aging. A Clinical Perspective', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 50, no. 1, pp. 1–13, 2007.
- [14] J. Nürnberger, A. Kribben, T. Philipp, and R. Erbel, 'Die arterielle Compliance

- (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose', *Herz*, vol. 32, no. 5, pp. 379–386, 2007.
- [15] F. H. Epstein, J. R. Vane, E. E. Änggård, and R. M. Botting, 'Regulatory Functions of the Vascular Endothelium', *N. Engl. J. Med.*, vol. 323, no. 1, 1990.
- [16] R. F. Furchgott and J. V. Zawadzki, 'The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine', *Nature*, vol. 288, no. 5789, pp. 373–376, 1980.
- [17] U. Förstermann and T. Münzel, 'Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace', *Circulation*, vol. 113, no. 13, 2006.
- [18] U. Förstermann *et al.*, 'Nitric oxide synthase isozymes characterization, purification, molecular cloning, and functions', *Hypertension*, vol. 23, no. 6, 1994.
- [19] M. A. Corson, N. L. James, S. E. Latta, R. M. Nerem, B. C. Berk, and D. G. Harrison, 'Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress', *Circ. Res.*, vol. 79, no. 5, 1996.
- [20] D. S. Celermajer *et al.*, 'Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis', *Lancet*, vol. 340, no. 8828, pp. 1111–1115, Nov. 1992.
- [21] L. Zanolini *et al.*, 'Arterial stiffness in the heart disease of CKD', *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 30, no. 6, pp. 918–928, 2019.
- [22] C. M. McEniery, Yasmin, I. R. Hall, A. Qasem, I. B. Wilkinson, and J. R. Cockcroft, 'Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity - The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, no. 9, pp. 1753–1760, 2005.
- [23] G. F. Mitchell *et al.*, 'Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study', *Hypertension*, vol. 43, no. 6, pp. 1239–1245, 2004.
- [24] A. C. Simon, J. Levenson, J. Bouthier, M. E. Safar, and A. P. Avolio, 'Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension', *Hypertension*, vol. 7, no. 5, pp. 675–680, 1985.
- [25] M. J. F. Kool, A. P. G. Hoeks, H. A. J. Struijker Boudier, R. S. Reneman, and L. M. A. B. Van Bortel, 'Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 22, no. 7, pp. 1881–1886, 1993.
- [26] I. Ferreira, R. M. A. Henry, J. W. R. Twisk, W. Van Mechelen, H. C. G. Kemper, and C. D. A. Stehouwer, 'The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and

- subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study', *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, no. 8, pp. 875–882, 2005.
- [27] B. A. Kingwell, K. L. Berry, J. D. Cameron, C. L. Jennings, and A. M. Dart, 'Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling', *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 273, no. 5 42-5, 1997.
- [28] R. M. A. Henry *et al.*, 'Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: The Hoorn study', *Circulation*, vol. 107, no. 16, pp. 2089–2095, 2003.
- [29] M. T. Schram *et al.*, 'Increased Central Artery Stiffness in Impaired Glucose Metabolism and Type 2 Diabetes: The Hoorn Study', *Hypertension*, vol. 43, no. 2 I, pp. 176–181, 2004.
- [30] I. B. Wilkinson *et al.*, 'Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, no. 6, pp. 1005–1011, 2002.
- [31] L. A. Bortolotto *et al.*, 'Plasma Homocysteine, Aortic Stiffness, and Renal Function in Hypertensive Patients', *Hypertension*, vol. 34, pp. 837–842, 1999.
- [32] A. D. Booth *et al.*, 'Inflammation and Arterial Stiffness in Systemic Vasculitis: A Model of Vascular Inflammation', *Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 2, pp. 581–588, 2004.
- [33] Yasmin, C. M. McEniery, S. Wallace, I. S. Mackenzie, J. R. Cockcroft, and I. B. Wilkinson, 'C-Reactive Protein Is Associated with Arterial Stiffness in Apparently Healthy Individuals', *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 24, no. 5, pp. 969–974, 2004.
- [34] W. A. Riley, D. S. Freedman, N. A. Higgs, R. W. Barnes, S. A. Zinkgraf, and G. S. Berenson, 'Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study', *Arteriosclerosis*, vol. 6, no. 4, 1986.
- [35] E. Meaney *et al.*, 'Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension', *Pediatr. Cardiol.*, vol. 20, no. 3, 1999.
- [36] A. Benetos *et al.*, 'Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients', in *Hypertension*, 1995, vol. 26, no. 1.
- [37] K. Kobayashi, M. Akishita, W. Yu, M. Hashimoto, M. Ohni, and K. Toba, 'Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: Flow-

- mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity', *Atherosclerosis*, vol. 173, no. 1, 2004.
- [38] A. Toprak, J. Reddy, W. Chen, S. Srinivasan, and G. Berenson, 'Relation of Pulse Pressure and Arterial Stiffness to Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Young Men (from the Bogalusa Heart Study)', *Am. J. Cardiol.*, vol. 103, no. 7, 2009.
- [39] B. Williams *et al.*, *2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension*, vol. 36, no. 12. 2018.
- [40] L. M. Van Bortel *et al.*, 'Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity', in *Journal of Hypertension*, 2012, vol. 30, no. 3.
- [41] P. Boutouyrie *et al.*, 'Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study', *Hypertension*, vol. 39, no. 1, 2002.
- [42] T. Weber *et al.*, 'Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease', *Circulation*, vol. 109, no. 2, 2004.
- [43] S. Laurent *et al.*, 'Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension', *Stroke*, vol. 34, no. 5, 2003.
- [44] T. Weber, J. Auer, M. F. O'Rourke, C. Punzengruber, E. Kvas, and B. Eber, 'Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction', *Heart*, vol. 92, no. 11, 2006.
- [45] F. Selzer, K. Sutton-Tyrrell, S. Fitzgerald, R. Tracy, L. Kuller, and S. Manzi, 'Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus', *Hypertension*, vol. 37, no. 4, 2001.
- [46] M. J. Roman *et al.*, 'Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases', *Hypertension*, vol. 46, no. 1, pp. 194–199, 2005.
- [47] G. M. London, J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guérin, S. J. Marchais, and M. E. Safar, 'Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure', *Hypertension*, 2001.
- [48] J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London, 'Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease', *Circulation*, 1999.
- [49] T. Shoji *et al.*, 'Diabetes Mellitus, Aortic Stiffness and Cardiovascular Mortality in

- End-Stage Renal Disease', *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, pp. 2117–2124, 2001.
- [50] T. Shoji *et al.*, 'Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients', *Atherosclerosis*, vol. 210, no. 1, pp. 145–149, 2010.
- [51] A. P. Guerin, J. Blacher, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London, 'Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure', *Circulation*, 2001.
- [52] S. Laurent *et al.*, 'Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications', *Eur. Heart J.*, vol. 27, no. 21, pp. 2588–2605, 2006.
- [53] S. Laurent *et al.*, 'Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients', *Hypertension*, vol. 37, no. 5, pp. 1236–1241, 2001.
- [54] M. E. Safar *et al.*, 'Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease', *Hypertension*, vol. 39, no. 3, pp. 735–738, 2002.
- [55] B. Williams *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*, vol. 113, no. 9, pp. 1213–1225, 2006.
- [56] J. Davignon and P. Ganz, 'Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis', *Circulation*, vol. 109, no. 23 SUPPL. 15-Jun-2004.
- [57] S. J. Zieman, V. Melenovsky, and D. A. Kass, 'Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness', *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 25, no. 5, pp. 932–943, 2005.
- [58] J. Yeboah *et al.*, 'Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis', *Circulation*, vol. 120, no. 6, pp. 502–509, 2009.
- [59] T. Hasegawa *et al.*, 'Impaired flow-mediated vasodilatation is associated with increased left ventricular mass in a multiethnic population. the northern manhattan study', *Am. J. Hypertens.*, vol. 23, no. 4, pp. 413–419, 2010.
- [60] M. J. Lee *et al.*, 'Endothelial dysfunction is associated with major adverse cardiovascular events in peritoneal dialysis patients', *Med.*, vol. 93, no. 11, p. e73, 2014.
- [61] G. M. London, B. Pannier, M. Agharazii, A. P. Guerin, F. H. M. Verbeke, and S. J. Marchais, 'Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease',

- Kidney Int.*, vol. 65, no. 2, pp. 700–704, 2004.
- [62] 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease', 2014.
- [63] S. S. Khan, W. H. Kazmi, R. Abichandani, H. Tighiouart, B. J. G. Pereira, and A. T. Kausz, 'Health care utilization among patients with chronic kidney disease', *Kidney Int.*, vol. 62, no. 1, pp. 229–236, 2002.
- [64] A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, and C. Hsu, 'Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization', *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 13, pp. 1296–1305, Sep. 2004.
- [65] K. Matsushita *et al.*, 'Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis', *Lancet*, vol. 375, no. 9731, 2010.
- [66] M. G. Shlipak *et al.*, 'Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors', *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 293, no. 14, 2005.
- [67] S. L. James *et al.*, 'Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017', *Lancet*, vol. 392, no. 10159, pp. 1789–1858, 2018.
- [68] T. Liyanage *et al.*, 'Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review', *Lancet*, vol. 385, no. 9981, pp. 1975–1982, 2015.
- [69] D. Häckl, N. Kossack, and T. Schoenfelder, 'Prevalence, Costs of Medical Treatment and Modalities of Dialysis-dependent Chronic Renal Failure in Germany: Comparison of Dialysis Care of Nursing Home Residents and in Outpatient Units', *Gesundheitswesen*, 2021.
- [70] IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 'Jahresbericht 2018 zur Qualität in der Dialyse', 2019.
- [71] V. Wang, H. Vilme, M. L. Maciejewski, and L. E. Boulware, 'The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease', *Seminars in Nephrology*, vol. 36, no. 4. 2016.
- [72] C. Ronco, M. Haapio, A. A. House, C. Ms, and N. Anavekar, 'Cardiorenal Syndrome', vol. 52, no. 19, 2008.
- [73] A. Lindner, B. Charra, D. J. Sherrard, and B. H. Scribner, 'Accelerated Atherosclerosis in Prolonged Maintenance Hemodialysis', *N. Engl. J. Med.*, 1974.
- [74] A. Granata *et al.*, 'Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to

- cardiovascular impairment', *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 30, pp. 1–6, 2016.
- [75] M. Litwin *et al.*, 'Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation', *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 16, no. 5, pp. 1494–1500, 2005.
- [76] M. C. Wang, W. C. Tsai, J. Y. Chen, and J. J. Huang, 'Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease', *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 45, no. 3, pp. 494–501, 2005.
- [77] R. R. Townsend *et al.*, 'Aortic PWV in chronic kidney disease: A CRIC ancillary study', *Am. J. Hypertens.*, vol. 23, no. 3, pp. 282–289, 2010.
- [78] P. Jungers *et al.*, 'Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents (CVA) in patients with chronic renal failure (CRF): A prospective study', *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 16, no. 2, pp. 90–91, 1998.
- [79] M. Tonelli, C. Bohm, S. Pandeya, J. Gill, A. Levin, and B. A. Kiberd, 'Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency', *Am. J. Kidney Dis.*, 2001.
- [80] United States Renal Data System, 'USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Chapter 5: Mortality', 2019.
- [81] D. C. Wheeler *et al.*, 'Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVALUATION OF Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial', *J. Am. Hear. Assoc.*, vol. 3, no. 6, p. e001363, 2014.
- [82] R. N. Foley *et al.*, 'Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy', *Kidney Int.*, vol. 47, no. 1, pp. 186–192, 1995.
- [83] E. Ritz and C. Wanner, 'The challenge of sudden death in dialysis patients', *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 3, no. 3, pp. 920–929.
- [84] A. G. Stack and W. E. Bloembergen, 'A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients', *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 38, no. 5, 2001.
- [85] J. D. Hammett, R. N. Foley, G. M. Kent, P. E. Barre, D. Murray, and P. S. Parfrey, 'Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors', *Kidney Int.*, vol. 47, no. 3, pp. 884–890, 1995.
- [86] N. J. Paloian and C. M. Giachelli, 'A current understanding of vascular calcification in CKD', *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 307, no. 8, pp. F891-900, 2014.
- [87] Yasmin *et al.*, 'Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness',

- Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 25, no. 2, pp. 372–378, 2005.
- [88] P. Lacolley, V. Regnault, P. Segers, and S. Laurent, 'Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: Relevance in development, aging, and disease', *Physiol. Rev.*, vol. 97, no. 4, pp. 1555–1617, 2017.
- [89] D. Y. M. Leung, S. Glagov, and M. B. Mathews, 'Cyclic Stretching Stimulates Synthesis of Matrix Components by Arterial Smooth Muscle Cells in vitro', *Science*, vol. 191, no. 4226, pp. 475–477, 1976.
- [90] P. Reusch, H. Wagdy, R. Reusch, E. Wilson, and H. E. Ives, 'Mechanical strain increases smooth muscle and decreases nonmuscle myosin expression in rat vascular smooth muscle cells', *Circ. Res.*, vol. 79, no. 5, pp. 1046–1053, 1996.
- [91] S. Lehoux and A. Tedgui, 'Cellular mechanics and gene expression in blood vessels', *J. Biomech.*, vol. 36, no. 5, pp. 631–643, 2003.
- [92] L. Duca *et al.*, 'Matrix ageing and vascular impacts: Focus on elastin fragmentation', *Cardiovasc. Res.*, vol. 110, no. 3, pp. 298–308, 2016.
- [93] M. Spina, S. Garbisa, J. Hinnie, J. C. Hunter, and A. Serafini-Fracassini, 'Age-related changes in composition and mechanical properties of the tunica media of the upper thoracic human aorta', *Arteriosclerosis*, vol. 3, no. 1, pp. 64–76, 1983.
- [94] D. Aronson, 'Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes', *J. Hypertens.*, vol. 21, no. 1, pp. 3–12, 2003.
- [95] T. J. Sims, L. M. Rasmussen, H. Oxlund, and A. J. Bailey, 'The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening', *Diabetologia*, vol. 39, no. 8, pp. 946–951, 1996.
- [96] N. Sakata *et al.*, 'Modification of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease', *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18, no. 8, pp. 1601–1609, 2003.
- [97] N. X. Chen and S. M. Moe, 'Arterial calcification in diabetes', *Curr. Diab. Rep.*, vol. 3, no. 1, pp. 28–32, 2003.
- [98] M. Vervloet and M. Cozzolino, 'Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall?', *Kidney Int.*, vol. 91, no. 4, pp. 808–817, Apr. 2017.
- [99] K. Nitta, 'Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease', *Ren. Replace. Ther.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–8, 2018.
- [100] J. P. Kooman *et al.*, 'Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease', *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 313, no. 4, pp. F938–F950, 2017.

- [101] L. Zanoli, S. Rastelli, G. Inserra, and P. Castellino, 'Arterial structure and function in inflammatory bowel disease', *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 40, pp. 11304–11311, 2015.
- [102] J. Gupta *et al.*, 'Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC.', *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 7, no. 12, pp. 1938–1946, 2012.
- [103] M. P. Desjardins *et al.*, 'Association of interleukin-6 with aortic stiffness in end-stage renal disease', *J. Am. Soc. Hypertens.*, vol. 12, no. 1, 2018.
- [104] K. Benz *et al.*, 'Vascular inflammation and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease', *Cardiovasc. Pathol.*, vol. 27, pp. 57–67, 2017.
- [105] J. Zimmermann, S. Herrlinger, A. Pruy, T. Metzger, and C. Wanner, 'Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients', *Kidney Int.*, vol. 55, no. 2, pp. 648–658, 1999.
- [106] G. M. London, S. J. Marchais, A. P. Guerin, F. Metivier, H. Adda, and B. Pannier, 'Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients', *Kidney Int. Suppl.*, vol. 63, no. 84, pp. 88–93, 2003.
- [107] M. F. Neves, A. R. Cunha, M. R. Cunha, R. A. Gismondi, and W. Oigman, 'The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging', *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.*, vol. 25, no. 2, pp. 137–145, 2018.
- [108] K. T. Weber and C. G. Brilla, 'Pathological Hypertrophy and Cardiac Interstitium', *Circulation*, vol. 83, no. 6, pp. 1849–1865, 1991.
- [109] R. Kranzhöfer, J. Schmidt, C. A. H. Pfeiffer, S. Hagl, P. Libby, and W. Kübler, 'Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells', *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 19, no. 7, pp. 1623–1629, 1999.
- [110] A. W. A. Hahn, U. Jonas, F. R. Bühler, and T. J. Resink, 'Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II', *FEBS Lett.*, vol. 347, no. 2–3, pp. 178–180, 1994.
- [111] C. G. Brilla and K. T. Weber, 'Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis', *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 120, no. 6, pp. 893–901, 1992.
- [112] R. Rocha *et al.*, 'Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart', *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 283, no. 5 52-5, pp. 1802–1810, 2002.
- [113] J. A. Chirinos *et al.*, 'Aldosterone, Inactive Matrix Gla-protein, and Large Artery

- Stiffness in Hypertension', *J. Am. Soc. Hypertens.*, vol. 12, no. 9, pp. 681–689, 2018.
- [114] G. Bernini *et al.*, 'Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism', *J. Hypertens.*, vol. 26, no. 12, pp. 2399–2405, 2008.
- [115] B. Štrauch, O. Petrák, D. Wichterle, T. Zelinka, R. Holaj, and J. Widimský, 'Increased Arterial Wall Stiffness in Primary Aldosteronism in Comparison With Essential Hypertension', *Am. J. Hypertens.*, vol. 19, no. 9, pp. 909–914, 2006.
- [116] J. Rosa *et al.*, 'Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism', *Physiol. Res.*, vol. 61, no. 5, pp. 461–468, 2012.
- [117] M. K. Nishizaka, M. A. Zaman, S. A. Green, K. Y. Renfro, and D. A. Calhoun, 'Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism', *Circulation*, vol. 109, no. 23, pp. 2857–2861, 2004.
- [118] C. Wanner *et al.*, 'Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 3, pp. 238-248, 2005.
- [119] B. C. Fellström *et al.*, 'Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 14, pp. 1395-1407, 2009.
- [120] F. Zannad *et al.*, 'Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies', *Kidney Int.*, vol. 70, no. 7, pp. 1318–1324, Oct. 2006.
- [121] P. S. P. Glenn M Chertow, Geoffrey A Block, Ricardo Correa-Rotter, Tilman B Drüeke, Jürgen Floege, William G Goodman, Charles A Herzog, Yumi Kubo, Gerard M London, Kenneth W Mahaffey, T Christian H Mix, Sharon M Moe, Marie-Louise Trotman, David C Wheeler, 'Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 26, pp. 2482–2494, 2012.
- [122] P. M. Mottram, B. Haluska, R. Leano, D. Cowley, M. Stowasser, and T. H. Marwick, 'Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure', *Circulation*, vol. 110, no. 5, pp. 558–565, 2004.
- [123] B. Pitt *et al.*, 'Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction', *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 14, 2003.
- [124] B. Pitt *et al.*, 'The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients

- with severe Heart Failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, pp. 709–717, 1999.
- [125] F. Zannad *et al.*, 'Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms', *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 1, 2011.
- [126] Y. H. Lin *et al.*, 'Adrenalectomy improves increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma', *Atherosclerosis*, vol. 221, no. 1, pp. 154–159, Mar. 2012.
- [127] A. Mahmud and J. Feely, 'Aldosterone-to-Renin Ratio, Arterial Stiffness, and the Response to Aldosterone Antagonism in Essential Hypertension', *Am. J. Hypertens.*, vol. 18, pp. 50–55, 2005.
- [128] T. Kalizki *et al.*, 'Low dose-eplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension', *J. Clin. Hypertens.*, vol. 19, no. 7, pp. 669–676, 2017.
- [129] W. B. White *et al.*, 'Effects of the Selective Aldosterone Blocker Eplerenone Versus the Calcium Antagonist Amlodipine in Systolic Hypertension', *Hypertension*, vol. 41, no. 5, pp. 1021–1026, 2003.
- [130] J. Davies, A. Gavin, M. Band, A. Morris, and A. Struthers, 'Spironolactone reduces brachial pulse wave velocity and PIIINP levels in hypertensive diabetic patients', *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 59, no. 5, pp. 520–523, 2005.
- [131] P. A. Kithas and M. A. Supiano, 'Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension', *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 58, no. 7, pp. 1327–1332, 2010.
- [132] N. C. Edwards, R. P. Steeds, P. M. Stewart, C. J. Ferro, and J. N. Townend, 'Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial', *J Am Coll Cardiol*, vol. 54, no. 6, pp. 505–512, 2009.
- [133] L. Boesby, T. Elung-Jensen, S. Strandgaard, and A. L. Kamper, 'Eplerenone Attenuates Pulse Wave Reflection in Chronic Kidney Disease Stage 3-4 - A Randomized Controlled Study', *PLoS One*, vol. 8, no. 5, pp. 11–14, 2013.
- [134] R. A. Rodriguez, M. Spence, R. Hae, M. Agharazii, and K. D. Burns, 'Pharmacologic Therapies for Aortic Stiffness in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Can. J. Kidney Heal. Dis.*, vol. 7, 2020.
- [135] B. M. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, J. L. Cuche, E. Vicaut, and G. M. London, '[Pressure-independent improvement of aortic distensibility in hypertensive hemodialysed patients]', *Arch Mal Coeur Vaiss*, vol. 87, no. 8, 1994.
- [136] W. C. Yu, Y. P. Lin, I. F. Lin, S. Y. Chuang, and C. H. Chen, 'Effect of ramipril on

- left ventricular mass in normotensive hemodialysis patients', *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 47, no. 3, 2006.
- [137] C. D. Peters *et al.*, 'No significant effect of angiotensin II receptor blockade on intermediate cardiovascular end points in hemodialysis patients', *Kidney Int.*, vol. 86, no. 3, pp. 625–637, 2014.
- [138] G. M. London, B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, M. E. Safar, and J. L. Cuque, 'Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade', *Circulation*, vol. 90, no. 6, pp. 2786–2796, 1994.
- [139] F. Sun *et al.*, 'Efficacy of losartan for improving insulin resistance and vascular remodeling in hemodialysis patients', *Hemodial. Int.*, vol. 20, no. 1, pp. 22–30, 2016.
- [140] P. I. Georgianos and R. Agarwal, 'Effect of Lisinopril and Atenolol on aortic stiffness in patients on hemodialysis', *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 4, pp. 639–645, 2015.
- [141] P. Flevari *et al.*, 'Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients', *J. Hypertens.*, vol. 31, no. 6, pp. 1239–1244, 2013.
- [142] C. Lin, Q. Zhang, H. Zhang, and A. Lin, 'Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study', *J. Clin. Hypertens.*, vol. 18, no. 2, pp. 121–128, 2016.
- [143] S. Wassertheurer *et al.*, 'A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparison with a common tonometric method', *J. Hum. Hypertens.*, vol. 24, no. 8, pp. 498–504, 2010.
- [144] R. H. Mohiaddin *et al.*, 'Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: The effects of age, training, and coronary artery disease', *Br. Heart J.*, vol. 62, no. 2, pp. 90–96, 1989.
- [145] P. J. Touboul *et al.*, 'Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011)', *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 34, no. 4, pp. 290–296, 2012.
- [146] R. A. Harris, S. K. Nishiyama, D. W. Wray, and R. S. Richardson, 'Ultrasound assessment of flow-mediated dilation', *Hypertension*, vol. 55, no. 5, pp. 1075–1085, 2010.
- [147] D. S. Celermajer *et al.*, 'Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis', *Lancet*, vol. 340, no. 8828, pp.

1111–1115, 1992.

- [148] R. Joannides *et al.*, 'Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo', *Circulation*, vol. 91, no. 5, 1995.
- [149] B. Takase *et al.*, 'Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease', *Am. J. Cardiol.*, vol. 82, no. 12, 1998.
- [150] G. Tripepi *et al.*, 'Pulse wave velocity and prognosis in end-stage kidney disease', *Hypertension*, vol. 71, no. 6, 2018.
- [151] I. Guajardo *et al.*, 'Sex differences in vascular dysfunction and cardiovascular outcomes: The cardiac, endothelial function, and arterial stiffness in ESRD (CERES) study', *Hemodial. Int.*, vol. 22, no. 1, pp. 93–102, 2018.
- [152] M. Hecking *et al.*, 'Sex-Specific Differences in Hemodialysis Prevalence and Practices and the Male-to-Female Mortality Rate: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)', *PLoS Med.*, vol. 11, no. 10, 2014.
- [153] P. A. Sarafidis *et al.*, 'Hypertension in dialysis patients: A consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney', *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 32, no. 4, pp. 620–640, 2017.
- [154] A. Vukusich *et al.*, 'A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone on carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients', *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010.
- [155] F. Hammer *et al.*, 'Rationale and design of the Mineralocorticoid Receptor Antagonists in End-Stage Renal Disease Study (MiREnDa)', *Nephrol. Dial. Transpl.*, vol. 29, no. 2, pp. 400–405, 2014.
- [156] D. M. Charytan *et al.*, 'Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial', *Kidney Int.*, vol. 95, no. 4, pp. 973–982, 2019.
- [157] Y. Ito *et al.*, 'Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients', *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 25, no. 5, pp. 1094–1102, 2014.
- [158] R. Donderski *et al.*, 'Aldosterone antagonist therapy and its relationship with inflammation, fibrosis, thrombosis, mineral-bone disorder and cardiovascular complications in peritoneal dialysis (PD) patients', *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 49, no. 10, pp. 1867–1873, 2017.
- [159] J. Blacher, K. Demuth, A. P. Guerin, M. E. Safar, N. Moatti, and G. M. London,

- 'Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease', *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 18, no. 4, pp. 535–541, 1998.
- [160] M. AlGhatrif *et al.*, 'Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: The Baltimore longitudinal study of aging', *Hypertension*, vol. 62, no. 5, pp. 934–941, 2013.
- [161] A. Benetos *et al.*, 'Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period', *Circulation*, vol. 105, no. 10, pp. 1202–1207, 2002.
- [162] B. M. Kaess, M. G. Larson, N. M. Hamburg, J. A. Vita, D. Levy, and E. J. Benjamin, 'Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension', *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 308, no. 9, pp. 875–881, 2012.
- [163] B. Afsar, R. Elsurur, Z. Soypacaci, and M. Kanbay, 'The relationship between weight, height and body mass index with hemodynamic parameters is not same in patients with and without chronic kidney disease', *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 20, no. 1, pp. 77–86, 2016.
- [164] G. M. London *et al.*, 'Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure', *Kidney Int.*, 1990.
- [165] G. M. London *et al.*, 'Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease', *Kidney Int.*, vol. 50, no. 2, pp. 600–608, 1996.
- [166] K. Nitta *et al.*, 'Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients', *Hypertens. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 47–52, 2004.
- [167] C. Level *et al.*, 'Determinants of arterial compliance in patients treated by hemodialysis', *Clin. Nephrol.*, vol. 56, no. 6, 2001.
- [168] T. Takenaka, K. Kobayashi, and H. Suzuki, 'Pulse wave velocity as an indicator of arteriosclerosis in hemodialysis patients', *Atherosclerosis*, vol. 176, no. 2, pp. 405–409, 2004.
- [169] T. Matsumae, Y. Abe, G. Murakami, M. Ishihara, K. Ueda, and T. Saito, 'Determinants of arterial wall stiffness and peripheral artery occlusive disease in nondiabetic hemodialysis patients', *Hypertens. Res.*, vol. 30, no. 5, pp. 377–385, 2007.
- [170] J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London, 'Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease', *Circulation*, vol. 99, no. 18, pp. 2434–2439, 1999.
- [171] A. P. Guérin, G. M. London, S. J. Marchais, and F. Metivier, 'Arterial stiffening and

- vascular calcifications in end-stage renal disease', *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000.
- [172] T. Koivistoinen *et al.*, 'Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey', *Atherosclerosis*, vol. 220, no. 2, pp. 387–393, 2012.
- [173] G. M. London, S. J. Marchais, and A. P. Guerin, 'Arterial stiffness and function in end-stage renal disease', *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 202–209, 2004.
- [174] T. Weber *et al.*, 'Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex – „neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie', *J. Hypert.*, vol. 12, no. 1, pp. 7–13, 2008.
- [175] P. Soltész *et al.*, 'A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases', *Clin. Rheumatol.*, vol. 28, no. 6, pp. 655–662, 2009.
- [176] A. Nigam, G. F. Mitchell, J. Lambert, and J. C. Tardif, 'Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease', *Am. J. Cardiol.*, vol. 92, no. 4, pp. 395–399, 2003.
- [177] T. Porazko *et al.*, 'IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients', *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, no. 2, pp. 589–596, 2009.
- [178] M. Krzanowski *et al.*, 'Relationship between aortic pulse wave velocity, selected proinflammatory cytokines, and vascular calcification parameters in peritoneal dialysis patients', *J. Hypertens.*, vol. 32, no. 1, pp. 142–148, 2014.
- [179] M. Nakahigashi *et al.*, 'Determinants of the change in arterial stiffness in peritoneal dialysis patients: A cross-sectional and longitudinal study after initiation of therapy', *Int. Heart J.*, vol. 58, no. 6, pp. 915–925, 2017.
- [180] E.-Y. Kim *et al.*, 'Clinical factors associated with brachial-ankle pulse wave velocity in patients on maintenance hemodialysis', *Electrolyte Blood Press.*, vol. 6, no. 2, pp. 61–67, 2008.
- [181] W. H. Ibrahim, A. B. Ahmad, and N. G. Sayed, 'Association of serum fibroblast growth factor-23 with Doppler pulse wave velocity in hemodialysis patients', *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, vol. 29, no. 1, pp. 95–100, 2018.

- [182] Y. Matsumoto *et al.*, 'Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients', *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 6, pp. 528–536, 2014.
- [183] T. Hasegawa, H. Nishiwaki, E. Ota, W. M. M. Leveck, and H. Noma, 'Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis', *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2021, no. 2, 2021.
- [184] R. L. McGill *et al.*, 'Cardiac magnetic resonance imaging in hemodialysis patients', *J. Nephrol.*, vol. 22, no. 3, pp. 367–372, 2009.
- [185] G. M. M. Feniman Stefano *et al.*, 'Spironolactone is secure and reduces left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients', *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, vol. 9, no. 4, pp. 158–167, 2015.
- [186] S. Taheri, M. Mortazavi, A. Pourmoghadas, S. Seyrafian, Z. Alipour, and S. Karimi, 'A Prospective Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficiency of Spironolactone in Patients with Advanced Congestive Heart Failure on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis', *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.*, vol. 23, pp. 507–512, 2012.
- [187] F. Hammer *et al.*, 'A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients', *Kidney Int.*, vol. 95, no. 4, 2019.
- [188] T. Hauser *et al.*, 'The effect of spironolactone on diastolic function in haemodialysis patients', *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2021.
- [189] H. Nitta, K., Akiba, T. & Nihei, 'Aldosterone blockade and vascular calcification in hemodialysis patients', *Am. J. Med.*, vol. 115, no. 3, p. 250, 2004.
- [190] G. Silbernagel *et al.*, 'Intestinal cholesterol absorption, treatment with atorvastatin, and cardiovascular risk in hemodialysis patients', *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015.
- [191] T. Shoji, I. Masakane, Y. Watanabe, K. Iseki, and Y. Tsubakihara, 'Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients', *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 5, pp. 1112–1120, 2011.
- [192] M. Walsh *et al.*, 'The Safety of Eplerenone in Hemodialysis Patients: A Noninferiority Randomized Controlled Trial', *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 9, pp. 1602–1608, 2015.
- [193] F. Hammer *et al.*, 'A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients', *Kidney Int.*, vol. 95, no. 4, pp. 983–991, 2019.
- [194] E. Gross, M. Rothstein, S. Dombek, and H. I. Juknis, 'Effect of Spironolactone on

- Blood Pressure and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Oligo-Anuric Hemodialysis Patients', *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 46, no. 1, pp. 94–101, 2005.
- [195] X. Ni *et al.*, 'Effects of spironolactone on dialysis patients with refractory hypertension: A randomized controlled study', *J. Clin. Hypertens.*, vol. 16, no. 9, pp. 658–663, Sep. 2014.
- [196] W. G. Goodman, 'Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis', *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 19, no. SUPPL. 1, pp. 4–8, 2004.
- [197] K. Amann, M. L. Gross, G. M. London, and E. Ritz, 'Hyperphosphataemia - A silent killer of patients with renal failure?', *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 14, no. 9, pp. 2085–2087, 1999.
- [198] S. M. Moe, D. Duan, B. P. Doehle, K. D. O'Neill, and N. X. Chen, 'Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels', *Kidney Int.*, vol. 63, no. 3, 2003.
- [199] S. M. Moe *et al.*, 'Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins', *Kidney Int.*, vol. 61, no. 2, pp. 638–647, 2002.
- [200] T. Isakova *et al.*, 'Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease', *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 305, no. 23, 2011.
- [201] O. M. Gutiérrez *et al.*, 'Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 6, 2008.
- [202] E. G. Lowrie, W. H. Huang, and N. L. Lew, 'Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: A preliminary comparison', *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 26, no. 1, pp. 220–228, 1995.
- [203] E. Ishimura *et al.*, 'C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries', *Semin. Nephrol.*, vol. 24, no. 5, pp. 408–412, 2004.
- [204] K. Benz, K. F. Hilgers, C. Daniel, and K. Amann, 'Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Inflammation', *Int. J. Nephrol.*, vol. 2018, 2018.

7 ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pulswellenkontur der Aorta nach Nürnberger, 2012 [12]	5
Abbildung 2: Veränderung der Aorta bei zunehmendem Verlust der Compliance modifiziert nach Nürnberger, 2007 [14]	6
Abbildung 3: Vaskulo-kardiales Kontinuum modifiziert nach Middeke, 2017 [1]	18
Abbildung 4: Ablauf der MiREnDa-Studie	22
Abbildung 5: Der Mobil-O-Graph PWA®	23
Abbildung 6: Assoziation zwischen PWV und a) Alter bei Studieneintritt, b) Körpergröße, c) MAP und d) LVMI	32
Abbildung 7: Assoziation zwischen Alx@75 und a) Alter bei Studieneintritt, b) Körpergröße und c) Körpergewicht	33
Abbildung 8: Assoziation zwischen PWV und a) Compliance der AAO, b) Compliance der DAo	34
Abbildung 9: Änderung der a) PWV und des b) Alx@75	36
Abbildung 10: Änderung des a) CSBP, b) CDBP und c) CPP	37
Abbildung 11: Änderung der Compliance der a) AAO und b) DAo	39
Abbildung 12: Änderung der a) Distensibilität und b) Compliance der ACC rechts	40
Abbildung 13: Änderung der Distensibilität und Compliance der ACC links	42
Abbildung 14: Änderung der a) FMD und des b) Diameters der A. brachialis	43

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO [62]	10
Tabelle 2: Einteilung der kardierenalen Syndrome nach Ronco et al. [72]	11
Tabelle 3: Effekt von RAAS inhibierenden Interventionen auf die arterielle Gefäß- steifigkeit bei terminaler Niereninsuffizienz nach Rodriguez et al. [134].....	17
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika	28
Tabelle 5: 24-Stunden-PWV und -PWA in der MiREnDa-Kohorte bei Baseline.....	30
Tabelle 6: Assoziationen von PWV und Alx@75 mit demographischen und klinischen Charakteristika	32
Tabelle 7: Assoziation von PWV und Alx@75 mit weiteren Parametern arterieller Gefäßsteifigkeit	34
Tabelle 8: Assoziation von PWV und Alx@75 und Biomarkern.....	35
Tabelle 9: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck	38
Tabelle 10: Effekt von Spironolacton auf die Compliance der thorakalen Aorta	40
Tabelle 11: Effekt von Spironolacton auf Distensibilität und Compliance der. ACC rechts	41
Tabelle 12: Effekt von Spironolacton auf Distensibilität und Compliance der ACC links.....	42
Tabelle 13: Effekt von Spironolacton auf FMD und den Diameter der A. brachialis....	44
Tabelle 14: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit arterieller Hypertonie	45
Tabelle 15: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Restausscheidung >500 mL	46
Tabelle 16: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Restausscheidung <500 mL	46
Tabelle 17: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Dialysedauer >12 Monate.....	47
Tabelle 18: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei Patienten mit einer Dialysedauer ≤12 Monaten.....	48
Tabelle 19: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei männlichen Patienten	49
Tabelle 20: Effekt von Spironolacton auf PWV, Alx@75, zentralen Puls- und Blutdruck bei weiblichen Patienten	49
Tabelle 21: Determinanten der Änderung von PWV, Alx@ und zentralem Blutdruck..	50

7.3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AAo	<i>ascendig aorta</i> , Aorta ascendens
ACC	Arteria carotis communis
ACEi	<i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i> , ACE-Hemmer
AGE	<i>advanced glycation endproducts</i> , fortgeschrittene Glykosylierungsendprodukte
Alx	Augmentationsindex
Alx@75	Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75/min
ANCOVA	<i>analysis of covariance</i> , Kovarianzanalyse
aoPWV	<i>aortic pulse wave velocity</i> , aortale Pulswellengeschwindigkeit
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
BMI	<i>body mass index</i>
Ca x P	Calcium-Phosphat-Produkt
CDBP	<i>central diastolic blood pressure</i> , zentraler diastolischer Blutdruck
CI	Konfidenzintervall
CPP	<i>central pulse pressure</i> , zentraler Pulsdruck
CRP	C-reaktives Protein
CRS	<i>cardiorenal syndrome</i> , kardiorenales Syndrom
CSBP	<i>central systolic blood pressure</i> , zentraler systolischer Blutdruck
DAo	<i>descendig aorta</i> , Aorta descendens
DBP	<i>diastolic blood pressure</i> , diastolischer Blutdruck
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ESKD	<i>end-stage kidney disease</i> , terminale Niereninsuffizienz
EZM	extrazelluläre Matrix
FGF-23	<i>fibroblast-growth factor 23</i> , Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
FMD	<i>flow-mediated dilation</i> , flussvermittelte Vasodilatation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IL-6	Interleukin-6
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMi	linksventrikulärer Masseindex
MAP	<i>mean arterial pressure</i> , mittlerer arterieller Blutdruck
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
NO	Stickstoffmonoxid
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Peritonealdialyse
PWA	Pulswellenanalyse
PWV	<i>pulse wave velocity</i> , Pulswellengeschwindigkeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	<i>randomised controlled trial</i> , randomisierte kontrollierte Studie
SBP	<i>systolic blood pressure</i> , peripherer systolischer Blutdruck
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VSMC	<i>vascular smooth muscle cell</i> , glatte Gefäßmuskelzelle

8 DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stefan Störk, Leiter des Department Klinische Forschung am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), für die Betreuung der Arbeit. Seine Anregungen und sein Engagement haben wesentlich dazu beigetragen, das Projekt fertigstellen zu können.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph Wanner, Leiter der Nephrologie des Universitätsklinikums Würzburg, Herrn Prof. Dr. med. Georg Ertl sowie seinem Nachfolger als Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg Herrn Prof. Dr. med. Stefan Frantz für die Möglichkeit der Promotion zu diesem Thema.

Weiterhin bedanken möchte ich mich beim Studienteam der Nephrologie um Frau Prof. Dr. med. Vera Krane, bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Fabian Hammer und bei der Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg (ZKSW), im Besonderen bei Frau Monika Mehling und Herrn Dr. rer. nat. Uwe Malzahn.

Schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich während meines Studiums stets unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.