

Arteriële stijfheid

Kristof LARNOUT



Kristof LARNOUT, afgestudeerd in 1994 als gegradueerde ziekenhuisverpleegkundige. Sinds 1994 werkzaam op de hemodialyseafdeling van het Heilig Hartziekenhuis Roeselare-Menen. Sinds kort referentieverpleegkundige Rransonic. Werkte 3 jaar mee aan de CORD (Calcification Outcome in Renal Disease) studie (van firma GENZYME).

1. Inleiding

"Aan de dialyse ga je niet dood van je nieren! Je gaat dood van je hart en je bloedvaten."

Dit is een veel gebruikt citaat van dr. J. Verbanck, nefroloog in het Heilig Hartziekenhuis Roeselare-Menen.

Achter dit citaat schuilt een groot stuk waarheid, want cardiovasculaire complicaties zijn dé grootste doodsoorzaak bij dialysepatiënten en algemeen vasculair lijden (zowel perifeer als centraal) is een vast gegeven geworden op de dialyseafdeling.

Het voorbije decennium gebeurde veel onderzoek naar de oorzaken van die cardiovasculaire complicaties en men vond onder andere arteriële stijfheid.

Wat zijn de oorzaken van arteriële stijfheid?

Zijn er voorbeschikkende factoren?

Welke links kunnen er gelegd worden tussen arteriële stijfheid en terminaal nierinsufficiënte patiënten?

Bestaan er middelen om preventief en/of curatief op te treden?

Blijft de cardiovasculaire mortaliteit in de toekomst het nummer 1 in de lijst van doodsoorzaken?

2. Arteriële stijfheid

2.1 Algemeen

De grootste verandering in de arteriële toestand bestaat uit toenemende stijfheid van het bloedvat, vergroting en hypertrofie van de arterie. [3]

Arteriële stijfheid komt "normaal" voor bij het ouder worden maar wordt ook gecorreleerd met de aanwezigheid met atherosclerose. [4]

De grootste gevolgen van arteriële stijfheid op cardiaal vlak zijn:

- hogere systolische bloeddruk
- lagere diastolische bloeddruk
- verminderde afterload van het linker ventrikel
- veranderde coronaire perfusie: verergerde coronaire ischemie [4]
- linker ventrikel hypertrofie
- toenemende wordende vermoeidheid van de weefsels in de arteriële wand

Algemene gevolgen van de vasculaire periferie:

- claudicatio intermittens
- TIA of CVA
- gedeeltelijke of volledige amputatie van een lidmaat

2.2 Arteriële stijfheid en terminale nierinsufficiëntie

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (TNI) bestaat een verhoogd risico op vasculaire en cardiovasculaire ziektes. Epidemiologische en klinische studies hebben aangetoond dat beschadiging van grote arteries een bijdragende factor zijn in de morbiditeit en mortaliteit van TNI patiënten.[1]

Macrovasculaire aantasting van de arteries is bij uremische patiënten verantwoordelijk voor de hoge incidentie van cardiale ischemie, hypertrofie van de linker ventrikel, congestief hartfalen, beroertes en plotse dood.

Veel van deze secundaire complicaties verschijnen bij TNI patiënten waarbij reeds een primaire factor aanwezig was, namelijk atherosclerose. [2]

2.2.1 Atherosclerose en terminale nierinsufficiëntie.

A. Nierfalen is gelinkt aan een gewijzigde plaquesamenstelling. [47]

- Zelfs bij mild renaal falen is er een sterke verhoging van plaquegrootte en een verandering van de samenstelling.

Meestal gaat het hierbij om een verandering van al bestaande plaques. Sterk gecalcificeerde en geïnflammeerde plaques dragen bij tot de grote cardiovasculaire risico's bij TNI patiënten.

- Diabetespatiënten hebben daarbij nog het probleem dat de media van de arterie sterk verkalkt. Dit wordt veroorzaakt door 2 processen:

a) een degeneratief proces dat leidt tot necrose van de media (zachte spiercellen).

b) een proces dat leidt tot ossificatie (vorming van "op bot gelijkende" structuren) van de arteries. Dit proces werd al beschreven in 1863 door Rudolf Virchow.

B. Oxidatieve stress en atherosclerose. [47]

Oxidatieve stress treedt op als de productie van oxidanten groter is dan de antioxidant capaciteit. Er zijn heel wat bewijzen dat oxidatieve stress verweven is in de pathogenese van atherosclerose en atheroomformatie.

TNI is een ziekte met verhoogde oxidatie. Er wordt dus aangenomen dat in het bijzonder bij die patiënten de invloed van oxidatieve stress op de versnelde vorming van atherosclerose overdonderend is.

Oxidatieve stress zorgt dus dat bepaalde stoffen (Reactive Oxygen Species of ROS) vrijkomen in de vasculaire wand. Deze stoffen zijn verantwoordelijk voor het in gang zetten van een reeks pathologische processen in de endotheelcellen, de zachte spiercellen en inflammatoire cellen.

C. Malnutritie en oxidatieve stress. [47]

Wanneer de patiënt tekens vertoont van ondervoeding en hypoalbuminaemie (door ziekte of anorexie of in de predialyse fase) zal door een te kleine of zelfs geen inname van anti-oxidanten, de impact van oxidatieve stress groter zijn dan normaal. Het is vroeger al beschreven dat ondervoeding gerelateerd is met een toestand van chronische inflammatie.

Chronische inflammatie die misschien ook onderhouden wordt door dialyse gerelateerde zaken als bioincompatibiliteit van kunstniermembranen, kwaliteit van het dialysewater, ... en door niet-dialyse gerelateerde zaken als infecties, ...

Recente data tonen aan dat renaal falen op zich inflammatie uitlokt: naarmate de nierfunctie daalt stijgt de concentratie van plasma proinflammatoire cytokines en andere inflammatoire biomarkers.

D. Gestoord "milieu intérieur" [47]

Verhoogde stijfheid van de centrale arteries is

onafhankelijk geassocieerd met een verlaagde creatinineklaring (dit bij patiënten met milde tot erge nierinsufficiëntie). Dit wijst er op dat nierziekten niet alleen hun invloed hebben op de kleinere arteries maar ook op de grotere (geen rekening houdend met leeftijd, bloeddruk niveau en de andere klassieke cardiovasculaire risico's).

Denier zelf, ook een doelwit voor atherosclerose, is hoogstwaarschijnlijk verantwoordelijk voor vasculaire disfunctie en hypertensie doordat ze het "milieu intérieur" niet in stand kan houden. Hierbij denken we aan de ionenhomeostase (zelfs met de best mogelijke vorm van dialyse).[20]

Vasculaire calcificatie of de vastzetting van de mineralen Ca en P op de plaque is te wijten aan een slecht geregeld Ca-P product, een te hoge fosfataemie en een te hoge PTH. Deze drie factoren zijn al aangetoond bij cardiale sterfte (door coronaire aantasting of zelfs door plotse dood).

In vivo studies uitgevoerd op de radialis arterie (een bloedvat dat weinig verandert door ouderdom en atherosclerose) tonen aan dat het grootste mechanisme van vasculaire verandering gekenmerkt wordt door verhoogde stijfheid van de matrix van de vasculaire wand. [23,24,25]

Dit is een parameter die grotendeels geassocieerd wordt met "uremie" en niet met hoge bloeddruk.

Bijkomend zijn er ook calcificaties van de elastische lamellae te zien, hierbij denken we aan de potentiële grote rol van het parathormoon.

Dergelijke structurele veranderingen komen niet overeen met deze die worden gezien bij ouderdom: atherosclerose, hypertensie. Dus denkt men aan de rol van de renale factoren zijnde: vochtredistributie, de accumulatie van AGE'S (Advanced Glycosylation End productS) en/of een endogene inhibitor van NO synthese en als laatste factor oxidatieve stress gerelateerde weefselbeschadiging. [3,21,26]

Als er een interactieve factor zou zijn tussen de musculo-elastische arteries en de nier dan zal het de extracellulaire matrix zijn van de vasculaire en de renale cellen. [30,31]

De veranderingen hier teweeg gebracht zullen via verschillende wegen hun invloed hebben op de natrium en waterhuishouding [32], het renine-angiotensine-aldosterone systeem [33,34], het calciumfosfor metabolisme [22] en zelfs andere vasoactieve stoffen zoals NO.

[35,36]

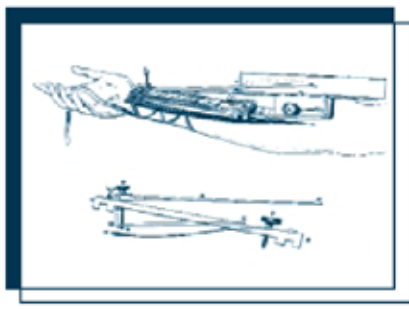
Opmerking:

De homocysteïnespiegel bij hemodialysepatiënten is dubbel zo hoog als bij gezonde patiënten (21,7 vs. 9,6mM). Een studie heeft uitgewezen dat het relatieve risico op cardiovasculaire complicaties en dood stijgt met 1% voor elke 1mM stijging van homocysteïne in het bloed.

3. Sphygmocor®

3.1 Historiek van de sphygmografie

Sinds de late jaren 1800 wordt de Sphygmograaf (polsschrijver; toestel waarmee de polsslag wordt opgetekend) gebruikt om de polsdruk golf (PPW) te bestuderen.[6] Zie figuur 1.



figuur 1

Aan het eind van de vorige eeuw werd de Sphygmomanometer uitgevonden. Sindsdien werd er meer en meer gebruik gemaakt van dit toestel om langdurige registraties te maken van de bloeddruk via de arteria brachialis.

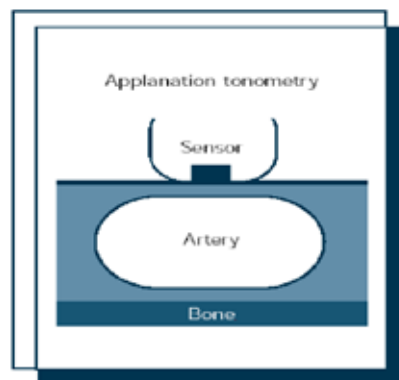
3.2 Het Sphygmocor® systeem: werkingsprincipe

Het systeem gebruikt applanatie tonometrie als basisuitgangspunt.

Applanatie tonometrie is afgeleid van het Griekse "applanate": samendrukken en "tonos": hetgeen wat uitgerokken en samengedrukt kan worden.

In de praktijk betekent dit dat een perifere arterie samengedrukt wordt tussen een sensor (van het Sphygmocor®toestel) en de onderliggende structuur (bot en spierweefsel).

De intra-arteriële drukpulsen worden dan door de wand van de arterie en het onderliggende weefsel naar de druksensor in de tonometer gestuurd. Zie figuur 2.



figuur 2

Via dit principe wordt op een niet-invasieve manier een hoog betrouwbare registratie gemaakt van een perifere arteriële bloeddruk golf.

Via die perifere meting wordt ter hoogte van de aorta een bloeddruk golf gecreëerd en worden enkele parameters gegeven. Die parameters geven ons een idee over de ventriculaire – vasculaire interactie. Zie figuur 3.

Een kort verloop van een Sphygmocor®onderzoek is beschreven in bijlage 1.



figuur 3

Waarom een centrale bloeddruk golf en niet verder werken met de perifere bloeddruk golf?

De (huidige) registratie van minimum en maximumwaarde van de bloeddruk wordt genomen aan de bovenarm omdat deze plaats het meeste comfort geeft aan de arts en de patiënt.

We veronderstellen dat de bloeddruk ter hoogte van de arm dezelfde bloeddruk is als deze ter hoogte van het hart. Dit is een "FOUTE" veronderstelling. Waarom?

De systolische druk in de centrale aorta verschilt van de systolische druk in de arm, zowel in sterkte als in de manier van reageren op medicatie. [9]

De artsen/specialisten zijn meer geneigd om het toestel te gebruiken omdat ze nu een idee

krijgen over de bloeddruk "in" het hart.

3.3 Pulse Pressure Wave (PPW):

De pols is een opeenvolging van harmonieuze golven doorheen de arteriële boom.

Je kunt 3 essentiële zaken onderscheiden:

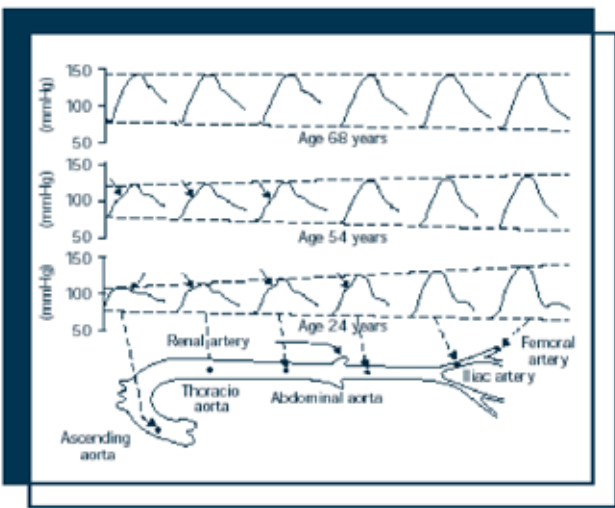
1. druk
2. flow
3. dimensie

De PPW (Pressure Pulse Waveform) wordt gevormd door de drukgolf gegenereerd in het linker ventrikel tijdens de systole en de golven gereflecteerd vanuit de periferie van het vaatbed. [8]

De vorm van de drukgolf verandert naarmate deze verder gaat in de arteriële boomstructuur.

De amplitude verhoogt naarmate de golf verder weg is van het hart en de vorm zelf verandert.

De versterking van de PPW is afhankelijk van de hartslag (hoe hoger de hartslag hoe groter de versterking van de PPW). Zie figuur 4



figuur 4

De PPW varieert in de bloedvaten van éénzelfde persoon en is afhankelijk van:

- de viscositeit van het bloed
- de reflectie van de golf
- de elasticiteit van het bloedvat
- de dispersie van de golf

Verhoging van de PPW:

Terugkaatsing van de golven (uit de periferie) leidt tot een verhoging van de drukgolf

vertrekkend uit de aorta.

Hoe?

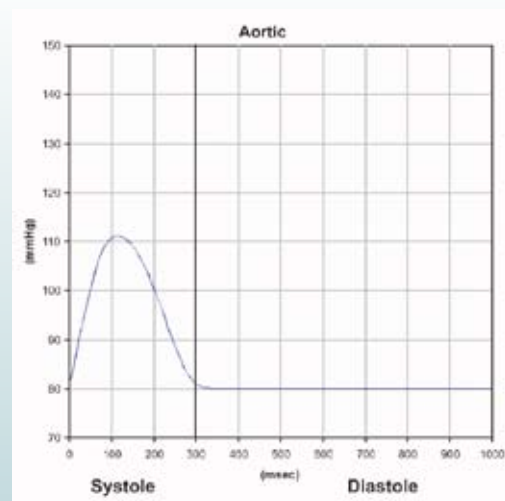
De originele golf vertrekt van het linker ventrikel naar de perifere bloedvaten. Hoe verder de golf in de boomstructuur komt hoe groter de weerstand is. Die weerstand gaat fungeren als spiegel en de originele golf (en alle golven die erop volgen) terugkaatsen naar de aorta. De resulterende drukgolf in de aorta is dus de som van de originele drukgolf en de gereflecteerde drukgolf.

Pathologisch of fysiologisch?

Als de teruggekaatste golf vroeg in de cardiale cyclus terugkomt verhoogt de aortadruk tegen welke het linker ventrikel moet pompen (pathologisch).

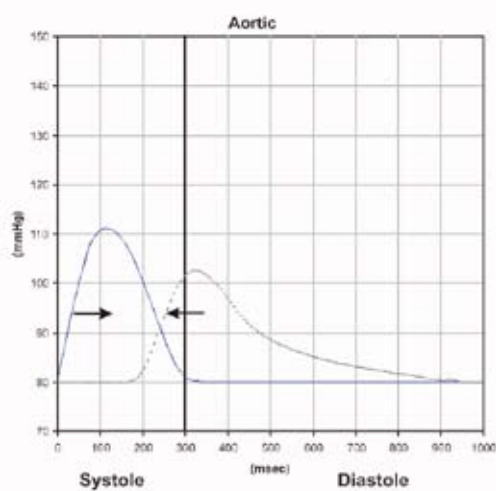
Komt de teruggekaatste golf laat in de cardiale cyclus, dan verhoogt de druk in de aorta tijdens de diastole wat een betere coronaire perfusie geeft (dit is als normaal te beschouwen). [27]

In de volgende grafieken wordt uitgelegd hoe een normale golf en een pathologische golf ontstaan.



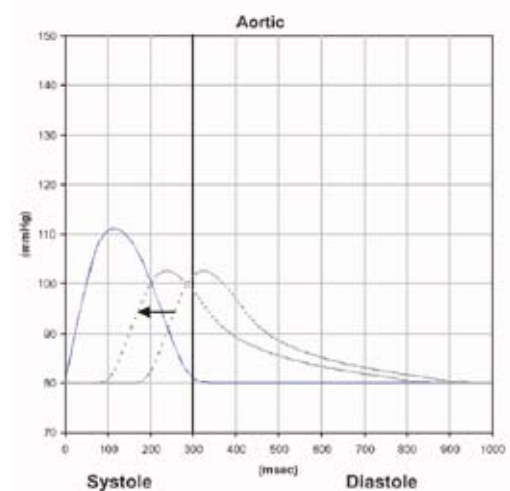
Tekening 1: Als er geen terugkaatsing zou zijn van de golf.

Hierbij stellen we de aorta voor als een lange buis met een open einde. Er kan dus geen terugkaatsing gebeuren. Op de grafiek zien we dus enkel een eenvoudige golf gecreëerd door de systole.



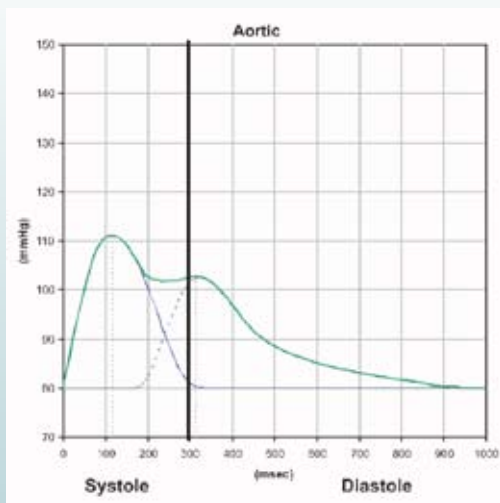
Tekening 2: Als we het volledige netwerk van arteries met al zijn bifurcaties en het volledige vaatbed op de aorta connecteren gebeurt het volgende:

- terwijl de primaire golf zich voortplant doorheen de arteries, worden teruggekaatste golven gegenereerd door iedere bifurcatie en vanuit het perifere vaatbed.
- Al deze kleine teruggekaatste golven vormen één grote teruggekaatste golf die zelfs voor het einde van de systole begint.

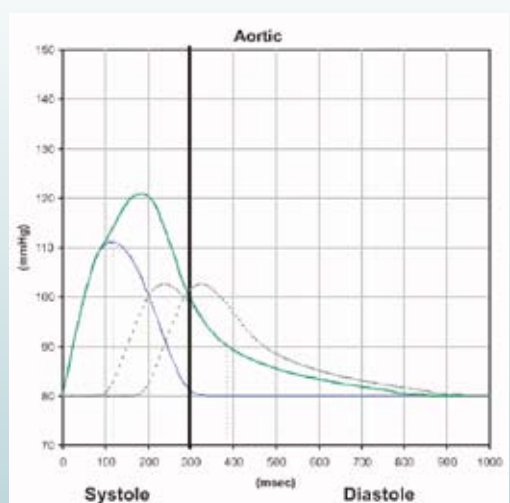


Tekening 4: De snelheid van de uitgaande golf en de teruggekaatste golf is afhankelijk van de stijfheid van de arteries waar ze doorheen moeten passeren. Dus hoe stijver de arteries zijn, hoe sneller de golven zich zullen voortplanten van het hart weg en terug naar het hart toe.

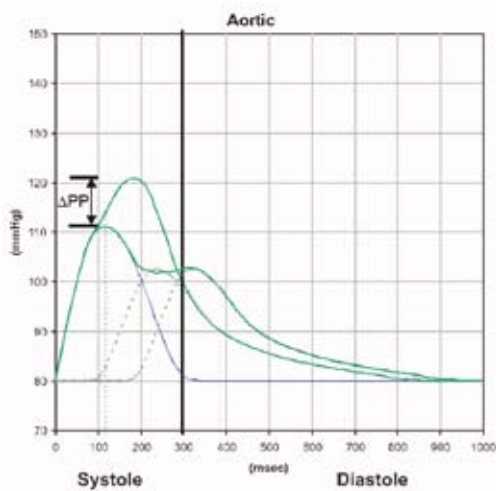
De teruggekaatste golf zal dus vroeger aankomen in het hart.



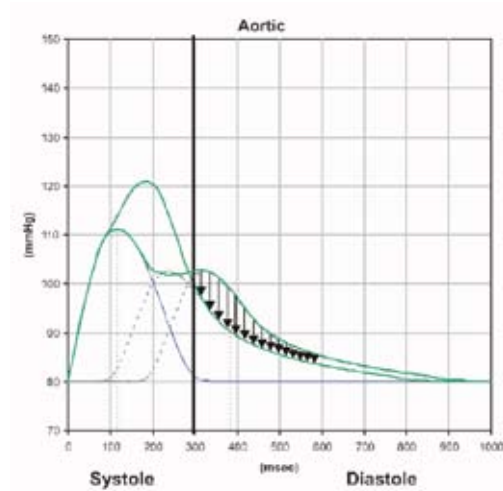
Tekening 3: Zo komt het dat de druk in de aorta gevormd wordt door de uitgaande (primaire) en de teruggekaatste golf. (De golf in de groene kleur aangeduid)
Belangrijk om weten is dat de teruggekaatste golf zorgt voor de bevoeiing van de coronairen.
Tijdens de diastole gebeurt meer dan 95% van de bevoeiing van de coronairen.



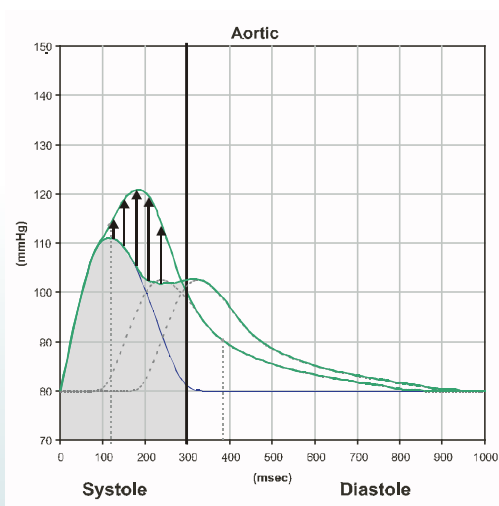
Tekening 5: Nu de uitgaande en teruggekaatste golf zijn samengevoegd ontstaat een heel andere drukgolf in de aorta. Met 3 belangrijke gevolgen...



Tekening 6: Eerste gevolg: de centrale systolische druk stijgt. (Meer kans op beroerte)



Tekening 8: De kritische diastolische periode verkort en dit zorgt voor een verminderde coronaire perfusie (aangegeven door de zwarte pijltjes). Dit vergroot het risico op myocardische chemie



Tekening 7: Tweede gevolg: een stijging in de vulling van het linker ventrikel (LV load). Dit fenomeen versnelt linker ventrikelhypertrofie. Op de figuur is het zwart gestipte gedeelte (onder de druk-tijd curve) tijdens de systole per definitie de vulling van het linker ventrikel. De toename in vulling (late systolische afterload) is aangeduid door het gedeelte met de zwarte pijltjes.

3.4 Pulse Wave Analysis (PWA):

3.4.1 Wat

De PWA bepaalt de bloeddruk ter hoogte van het hart zelf en geeft de arts betrouwbare informatie over de interactie tussen hart en arteries.

Tijdens de PWA krijgen we 4 parameters:

1. De Augmentatio Pressure (AP)
2. De Augmentation Index (Aix)
3. De Ejection Duration (ED)
4. De Subendocardial Viability Ratio (SEVR)

3.4.2 De Augmentation Pressure (AP):

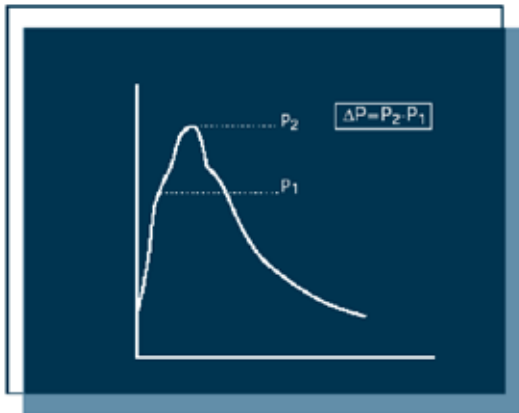
Verhoogde arteriële stijfheid verhoogt de snelheid van de drukgolf (vertrekkend uit het linker ventrikel) doorheen de arteries zodanig dat de gereflecteerde golf sneller terugkeert naar het linker ventrikel dan normaal. Naarmate de arteries stijver worden, begint de gereflecteerde golf meer en meer in de systolische fase terug te komen terwijl de aortaklep nog open is.

Dit verhoogt de systolische druk in het linker ventrikel en de druk om het bloed te ejecteren.

Augmentation Pressure is berekend als $P_2 - P_1$ waarbij P_1 de piekflow is van de originele vertrekkende golf en P_2 de piekflow van de teruggekaatste golf is. Zie figuur 5.

AP verhoogt naarmate men ouder wordt en dit met een rate van 5 mm Hg per 10 jaar.

Personen jonger dan 30 jaar hebben geen AP. Personen van 60 tot 70 jaar hebben een AP van 20 mm Hg.

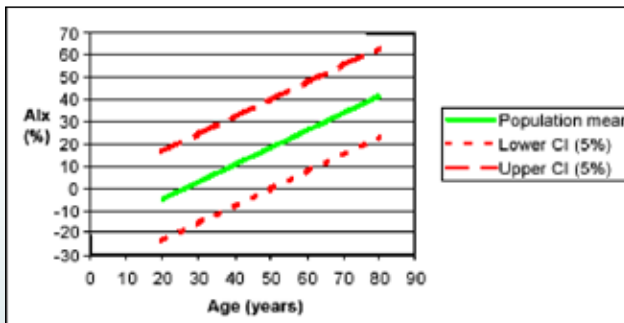


figuur 5

3.4.3 De Augmentation Index (AIx):

De Augmentation Index (uitgedrukt in %) meet die stijfheid van de arteries.

Hoe hoger de AIx hoe sneller de golf teruggekaatst wordt.

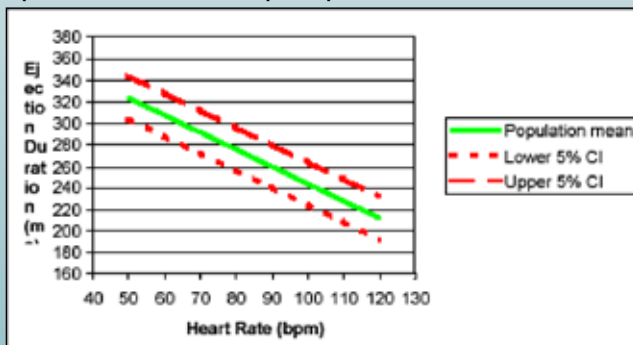


normale AIx waarde per leeftijd

3.4.4 De Ejection Duration (ED):

Gedurende iedere hartslag trekt het hart eerst samen om het bloed in de arteries te pompen en daarna relaxeert het hart om zich terug te vullen met bloed.

De Ejection Duration is de tijd die het hart spendeert aan het pompen.



normale ED waarde per leeftijd

Wanneer het hart een kortere tijd aan het pompen spendeert dan normaal is de kans groot dat onvoldoende bloed wordt rondgepompt. Wanneer het hart een langere tijd spendeert aan bloed pompen kan het hart zelf onvoldoende relaxeren en onvoldoende vullen met bloed.

3.4.5 De Subendocardial Viability Ratio (SEVR) of BuckBerg Ratio:

Wanneer het hart in rust is (diastole) wordt de hartspeer voorzien van zuurstof. Deze zuurstof is de energie voor het hart. Tijdens de contractie (systole) en het pompen wordt deze energie opgebruikt. De SEVR vergelijkt de hoeveelheid zuurstof die de hartpomp spier krijgt tijdens de diastole met de hoeveelheid werk die de hartpomp spier krijgt tijdens de systole.

Het is beter om meer zuurstof te hebben en weinig pompwerk (hoge SEVR of meer dan 150%).

Veel pompwerk en weinig zuurstof geven een grote cardiale belasting (lage SEVR of lager dan 150%).

3.5 Pulse Wave Velocity (PWV):

3.5.1 Definitie

De snelheid van de bloeddruk golf is afhankelijk van de stijfheid van de arteries waarlangs deze golf moet passeren.

Het meten van de PWV in een gedeelte van het lichaam geeft ons zo een idee over de arteriële stijfheid van de arteries in dat gedeelte van het lichaam.

In de praktijk meet het Sphygmocor®toestel de snelheid van de bloeddruk golf tussen 2 plaatsen (perifere arteries). Er wordt met de druktonometer transcutaan een PPW (Pressure Pulse Wave) gecreëerd van de onderliggende arterie, meestal de arteria carotis. Deze PPW wordt simultaan gelinkt aan een ECG signaal waarbij de R – top als tijdreferentie dient.

Het Sphygmocor®systeem berekent ook de tijd tussen elke R – top en elke druk golf en deze hartslag na hartslag.

De 2 courante plaatsen voor een PWV meting zijn tussen de arteria carotis en de arteria femoralis; dit stuk bevat immers de aorta.

De Pulse Wave Velocity verdubbelt tussen de leeftijd van 30 en 60 jaar.

3.5.2 Normale waarden

Een hoog compliant aorta geeft een PWV van +/- 6 m/s. Terwijl een erg stijve aorta een PWV van 14 m/s zal geven.

- De normale waarde: PWV < 9,55 m/s
- De midden waarde: PWV tussen 9,55 en 12,27 m/s
- De pathologische waarde: PWV > 12,27 m/s

3.6 Fysiologische aspecten die PWA en PWV beïnvloeden:

De hartslag:

Voor elke 10 slagen per minuut verhoging daalt de Alx met 5,6%.

Opmerking: β -blokkers die de hartslag vertragen geven dus een verhoging van de Alx. [27]

Lichaamsgrootte:

Bij kleinere personen stelt men een grotere Alx vast.

Als verklaring wordt genomen dat de afstand tussen vertrekpunt van de originele golf en het punt van terugkaatsing korter is zodat de teruggekaatste golf vlugger terugkeert. Meestal wordt dit fenomeen gezien bij vrouwen. [28]

Leeftijd:

Het is bekend dat arteries minder elastisch worden naarmate men ouder wordt.

Dit wordt veroorzaakt door een toename van de wanddikte van de arterie (door hyperplasie van de intima en door verlies van elastine in de media. Elastine dat op zich vervangen wordt door collageen).

Deze veranderingen zorgen ervoor dat er een toename is van de Alx en de PWV bij ouder wordende personen. [29]

4. Onderzoeksresultaten met Sphygmocor bij terminaal nierinsufficiënte patiënten:

4.1 Algemeen:

Pulse Wave Velocity (PWV) [12] en nog meer de Augmentation Index (Alx) [13] hebben aangetoond dat ze een onafhankelijke predictor zijn van morbiditeit en mortaliteit bij hemodialysepatiënten en dit onafhankelijk van de andere factoren die de overleving beïnvloeden.

Algemeen geldt voor elke nierinsufficiënte patiënt aan dialyse:

Voor elke 10% stijging in Alx stijgt de risicoratio met 1,51 voor de totale mortaliteit en 1,48 voor de cardiovasculaire mortaliteit.

Voor elke 1 m/s stijging in PWV stijgt de risicoratio met 1,39 voor de totale mortaliteit.

Opmerking:

- Bij diabetespatiënten (zowel type 1 als type 2) is er een verhoogde PWV en Alx vastgesteld.

PWV is zelfs de grootste voorspellende factor van mortaliteit bij diabetespatiënten. [14,15,16,17]

Augmentation Pressure en Alx zijn ook sterk gecorreleerd met de dikte van de intima-media van de arteries en de aanwezigheid van plaque bij diabetespatiënten. [18]

- Gerard London, nefroloog te Fleury-Mérogis (Hopital FH Manhès) deed al heel wat onderzoek met applanatie tonometrie (en Sphygmocor). Hij deed een studie waarin 180 ESRD patiënten gevolgd werden gedurende een periode van 52 +/- 36 maanden. Hij stelde dat bij een PWV van minstens 12,27 m/s het risico op sterfte (door verschillende oorzaken) 6 x hoger lag dan bij normale personen. Voor een continue hoge Alx was het risico op sterfte (door verschillende oorzaken) zelfs 8 x hoger dan bij normale personen. [13]

4.2 Peritoneale dialysepatiënten:

In een studie gebeurt in Roemenië werden 40 CAPD patiënten, 41 HD patiënten, 20 getransplanteerden en 20 patiënten met essentiële hypertensie onderworpen aan een PWV meting.

De resultaten waren verbluffend:

- De dialyse subgroepen hadden significant hogere PWV waarden dan de groep met getransplanteerden (6,59 +/- 1,62 m/s) en de groep met de essentiële hypertensie (6,34 +/- 1,32 m/s).
- De CAPD patiënten hadden significant stijvere arteries dan al de andere groepen. De PWV bij de CAPD groep (8,29 +/- 1,09 m/s) was significant hoger ($p < 0,05$) dan de HD groep (7,19 +/- 1,87 m/s). In deze studie stelde men vast dat CAPD geassocieerd is met stijvere arteries en met meer endotheliale abnormaliteiten. [10]

4.3 Hemodialysepatiënten:

Bij patiënten met aanvaardbare bloeddrukken maar met een blijvend hoge PWV is de

overlevingskans sterk gedaald. [20]

Er gebeurde in 2003 een studie waarin 24 hemodialysepatiënten enkele PWV metingen ondergingen op verschillende momenten (pré-, tijdens en postdialyse).

Men gebruikte 2 soorten kunstnieren: polysulfone- en polyamidemembranen. Dit zijn beiden

biocompatibele membranen waarbij de patiënt weinig of niet zou mogen reageren op het membraan.

De resultaten waren echter enigszins verbazend.

Een dialyse met een polysulfonenier gaf een verhoging in PWV in vergelijking met een polyamidenier. Dit veronderstelt een toename in arteriële stijfheid met een polysulfonemembraan en een afname in arteriële stijfheid bij een polyamidemembraan.

De veranderingen in PWV (bij polysulfonemembranen) blijven speculatief ondanks het feit dat verschillende studies een verhoogde cytokineproductie aantonen als gevolg van de interactie tussen bloed en bio-incompatibele dialysecomponenten.

Er werden hogere waarden vastgesteld tijdens het eerste dialysegedeelte maar naarmate de dialyse vorderde werden lagere waarden gemeten. Subjectief ondervonden de patiënten niets, postdialyse waren de PWV waarden bijna dezelfde als predialyse.

De reacties waren dus hoogstwaarschijnlijk te wijten aan relatieve bio-incompatibiliteit van het polysulfonemembraan.

De factoren leeftijd, de "jaren dienst" aan dialyse en onderliggende vasculaire aandoeningen hebben natuurlijk ook hun impact op deze dialyse geïnduceerde veranderingen in de vasculaire functie.

Gezien de acute veranderingen in PWV na de dialyseperiode verdwijnen zijn de gevolgen op langer termijn onzeker. [45]

Het volledige artikel is te vinden op <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/19/11/2797>

In 2001 werd in het UMC Utrecht een studie uitgevoerd bij 19 hemodialysepatiënten.

Hierbij probeerde men een verband te leggen tussen overvulling + angiotensine II en een gestegen Pulse Wave Velocity.

19 patiënten werden gevolgd van voor de dialyse tot 24 uur na de dialyse (waarbij de patiënten hun drooggewicht hadden bereikt).

De PWV waarde predialyse was gestegen in

vergelijking met gezonde personen namelijk 9,9 +/- 3,1 versus 7,5 +/- 1,1 m/s; P<0,05.

De Alx was ook gestegen namelijk 35 +/- 6 versus 25 +/- 10; P<0,05.

Ultrafiltratie tijdens de dialyse had geen significante invloed op de PWV waarde: 9,3 +/- 1,5 m/s maar de Alx was gedaald: 28 +/- 7; P<0,05.

10 van de 19 patiënten werden 1 week behandeld met enalapril 5mg per dag. Dit is een ACE- inhibitor. Dit deed de bloeddruk voor en na de dialyse dalen.

De Alx waarde daalde tot op een subnormaal niveau namelijk 12 +/- 23; P<0,05).

Besluit:

Hieruit kon men besluiten dat zowel overvulling en Angiotensine II leiden tot een verhoging van PWV en Alx.

De combinatie van volumevermindering (door ultrafiltratie) en ACE inhibitoren verbeteren PWV en Alx. [46]

Het volledige artikel is te vinden op <http://jasn.asjournals.org/cgi/content/full/13/1/177>

5. Behandelingsperspectieven

5.1 Medicatie:

Antioxidanten:

Antioxidanten zoals vitamine C en E en allopurinol (xanthine oxidase inhibitor) hebben een potentieel gunstige invloed op het cardiovasculaire systeem. De belangrijkste reden voor deze invloed zou het verbeteren van de endotheliale functie zijn. Bij diabetespatiënten stelde men een verlaagde Alx vast wanneer men ze 4 weken oraal vitamine C (ascorbinezuur) toediende. [19]

ACE-inhibitoren:

Langdurige blootstelling aan Angiotensine II leidt tot arteriële stijfheid en een verhoogde PWV. [38]

Via studies heeft men vastgesteld dat het gebruik van ACE-inhibitoren de cardiovasculaire survival verbetert en dit onafhankelijk van bloeddruk en andere cardiovasculaire risicofactoren.

Bij Sphygmocor-metingen ziet men een lage PWV waarde. [20]

Bij TNI patiënten werken ze ook nefroprotectief.

Statines:

Deze hebben een plaquestabiliserend effect. [47]

Bèta-blokkers:

β-blokkers hebben bewezen dat ze de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met hartfalen verbeteren en dat ze de LVM verminderen bij hypertensiepatiënten. [39,40,41]

Foliumzuur:

Een hoge dosis foliumzuur (15 mg/24 uur) wordt gegeven in tegenstelling tot de normale dosis (1 à 2 mg/24 uur) met het gevolg dat de homocysteïnespiegel met 25 tot 30 % daalt. De nodige data die aantoont dat lagere homocysteïnespiegels ook een lager risico op cardiovasculaire complicaties geven ontbreken nog tot op heden. [48]

5.2 Algemene behandelingsstrategie:

“There is no such disease as coronary artery disease (CAD), per se – there is only systemic artery disease”. “CAD exists because the coronaries are the only arteries cardiologists really look at”.

Ferro et al, Circulation, 1995;92:342-347.

Dit behoeft verder weinig uitleg. Als de coronaire arteries aangetast zijn, dan zullen alle andere arteries (in de rest van het lichaam) ook aangetast zijn. Het probleem is dat cardiologen zich zorgen maken over de coronairen maar niet over de andere arteries.

Men doet dus enkel verder onderzoek als de problemen en symptomen zich al stellen maar dan is het meestal...te laat.

De mortaliteit bij hemodialysepatiënten ligt 30 x hoger dan bij de algemene bevolking.

Na correctie per leeftijd is die nog 10 tot 20 x hoger dan algemeen.

Er zijn dus maatregelen nodig om dit in te dijken en dit op 2 vlakken:

1) het management van de al bekende cardiovasculaire aandoeningen.

2) reductie en bestrijding van de risicofactoren die leiden tot cardiovasculaire ziektes en complicaties.[48]

Amerikaanse artsen gaan hierin nog verder en splitsen de patiënten op in risicogroepen.

- Laag Risico:
Zonder cardiovasculaire ziektes
Zonder diabetes
Met 1 of geen andere risicofactor
- Gemiddeld Risico:
Zonder cardiovasculaire ziektes

Met diabetes mellitus of veel andere risicofactoren

- Hoog Risico:
Met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte
Meer dan 1 risicofactor
Diabetes mellitus [48]
Het is mogelijk om die groepen te linken aan de Sphygmocor@metingen.

Aan de hand van de PWA en PWV metingen kan je de patiënten ook opsplitsen in 3 groepen:

- Laag risico:
normale waarden bij beide metingen
- Gemiddeld risico:
waarden binnen de aanvaardbare grenzen: de op te volgen groep!
- Hoog risico:
pathologische waarden:
CAVE voor complicaties

Met behulp van onderstaande factoren krijgt de arts een beter beeld van de patiëntenpopulatie:

- De basismetingen: PWA, Aix, PWV.
- De waarden van het bloedonderzoek.
- Het lichamelijk onderzoek (bloeddruk, het observeren van de perifere ledematen: tenen, voeten, vingers...).
- De medische voorgeschiedenis van de patiënt (de soms grote lijst met pathologieën ...)
- De medicatie van de patiënt en zijn compliance.

Aan de hand van deze indeling kan de arts al zien wie een verhoogd risico loopt op arteriële stijfheid (en de gekende gevolgen ervan) en wie minder of zelfs bijna geen risico loopt op deze pathologie.

Zo kan er een algemene behandelingsstrategie gecreëerd worden.

Dit kan het volgende omvatten:

- Laag Risico:
Enkel aanpassing van de huidige situatie.
- Gemiddeld Risico:
Verandering van de levensstijl
Aangepaste medicatie
Dit om de risicofactoren en clinical events te reduceren.
Een screening is ook aan te raden om asymptomatische cardiovasculaire ziektes op te sporen.
- Hoog Risico:

Verandering van de levensstijl
Medicamenteuze/interventionele
behandeling is nodig [48]

Eén ding staat vast: het zal wat energie (zowel van arts en verpleegkundige) vragen om de dialysepopulatie volledig te screenen en onder te brengen in de 3 categorieën.

De metingen kunnen best periodiek gebeuren, bijvoorbeeld 1 of 2 keer per jaar. Het medicatiebeleid kan aangepast worden met oog op een zeer goede calcium-fosfor verhouding, een goede behandeling van de hypertensie,...

Bijlage 2 toont enkele resultaten/voorbeelden van een Sphygmocor®meting.

6. Besluit

Het Sphygmocor®systeem geeft ons data die de progressie van macrovasculaire ziektes weergeven. Het is een groot hulpmiddel om risico patiënten vroeg op te sporen en een aangepaste behandeling te geven.

Een PWA en PWV meting is relatief gemakkelijk uit te voeren en vergt weinig tijd van de verpleegkundige en de patiënt. Daar het onderzoek niet-invasief is en de patiënt geen pijn of ongemakken geeft, is de bereidheid om het onderzoek te ondergaan groot.

Het staat vast dat de Sphygmocor®data steeds belangrijker wordt omwille van zijn voorspellende waarde. Vooral de waarde van PWV wordt steeds meer erkend.

Indien long term studies duidelijk bevestigen dat Sphygmocor®, PWA en PWV een gegronde meerwaarde geven en deze een terechte plaats opeisen in de medische wereld, dan kan de toekomst van terminaal nierinsufficiënte patiënten er "rooskleuriger" uitzien.

Volgens mij is het dan zeker mogelijk om de cardiovasculaire mortaliteit te doen dalen bij TNI patiënten (en daarmee gelinkt ook de algemene vasculaire complicaties).

Meer en meer gespecialiseerde verpleegkundigen zullen dus een must zijn op de afdeling.

Verpleegkundigen om de Sphygmocor®onderzoeken uit te voeren en goed opgeleide nefrologische verpleegkundigen die weten waar de specifieke aandachtspunten liggen bij de patiënt individueel.

De artsen zullen ook hun inbreng moeten doen: screening, indelen van de risicogroepen,...

Het voordeel van dit alles is dat de

nefrologische patiënt in zijn geheel beter zal kunnen gevolgd en behandeld worden. Zo kan het accent van een curatief en "achter de feiten aanhollend" beleid verlegd worden naar een meer preventief en "feiten voorkomend" beleid, wat resulteert in een dalende cardiovasculaire mortaliteit.

Dit zou ook zijn positieve weerslag hebben op de hoogoplopende kosten die jaarlijks gependend worden aan de behandeling van cardiovasculaire complicaties bij hemodialysepatiënten en/of diabetespatiënten, wat patiënt én maatschappij enkel ten goede komt.

7. Bibliografie:

1. Lindner A, Charra H, Sherrard DJ, Scribner BH, Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med.* 1974;290:697-701.
2. Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA, Rutski EA, Andreoli TE. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 1979;16:600- 611.
3. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996;50:600-608
4. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London,UK: Edward Arnold;1998:54-97,243-283,347-395.
5. AtCor Medical. Sphygmocor: at the heart of cardiovascular management. September 2002.
6. Sharpey W. The Sphygmograph in English Medical Practice. *Lancet* 1866;1:579.
7. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1996;156:505-509.
8. Vlachoupoulos C, O'Rourke MF. Genesis of the normal and abnormal pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000;25:297-368
9. O'Rourke MF, Nichols WW, Chapter 22 "Sphygmocardiography", Mc Donalds Blood Flow in Arteries, 4 Ed. Arnold, 1998.
10. Covic A, Goldsmith DJ, Florea L, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. The Influence of dialytic modality on arterial stiffness, pulse wave reflections and vasomotor functions. *Perit Dial Int.* 2004 Jul-Aug;24(4):318-322.
11. Kidney and Urological Disease Statistics for the United States. National Kidney and

Urological Disease Information Clearinghouse, February 2004, NIH Publication No. 04-3895.

12. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.

13. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.

14. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central pressure in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1722-1727.

15. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF, et al. Increased Augmentation Index and systolic stress in Type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2000;93:441-448.

16. Schram MT, Henry RMA, van Dijk AJM, et al. Increased arterial stiffness in impaired glucose metabolism and Type 2 diabetes. The HOORN study. *Hypertension* 2003;43:176-181.

17. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic Pulse Wave Velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. *Circulation* 2002;106:2085-2090.

18. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, et al. Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2003;59:153-161.

19. Mullen BA, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in Type 2 diabetes. *Hypertension* 2002;40:804-809.

21. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME. Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertens*. 1998;16:1931-1938.

22. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87:e10-e17.

23. Acar C, Jebara V, Porthogese M. Comparative anatomy and histology of the radial artery and the internal thoracic artery: implication for coronary bypass. *Surg Radiol Anat*. 1991;13:283-288.

24. Amann K, Neusüb R, Irzyniec T, Wiest G, Mall G. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens*. 1995;8:409-417.

25. Amann K, Wolf B, Nichols C, Törnig J, Schwartz V, Zeier M, Mall G, Ritz E. Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension*. 1997;29:770-775.

26. Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P, Laurent S, Safar M, London GM. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1997;30:1425-1430.

28. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q J Med*. 1999;92:595-600.

29. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88:1456-1462.

30. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int*. 2001;59:1834-1841.

31. Raghvendra KD, Jackson HD, Rupprecht HD, Sterzel RB. Factors controlling growth and matrix production in vascular smooth muscle and glomerular mesangial cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6:88-105.

32. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2000;46:269-276.

33. Safar M, Van Bortel L, Struijker-Boudier H. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res*. 1997;81:34-67.

34. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Maiz H, London GM, Safar ME. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10:1326-1334.

35. Demuth K, Blacher J, Guerin AP, Benoit MO, Moatti N, Safar M, London GM. Endothelin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:375-383.

36. Ruschitzka F, Corti R, Noll G, Lüscher TF. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:S25-S35.

38. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chiwienczyk PJ. Vasoactive drugs influence

aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001;37:1429-1433.

39. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

40. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al., for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.

41. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies; *JAMA* 1996;275:1507-1513.

45. Mourad A, Carney S, Gillies A, Jones B, Nanra R, Trevillian P. Acute effect of haemodialysis on arterial stiffness: membrane bioincompatibility? *Neprol Dial Transplant* 2004;19:2797-2802.

46. Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJW, Blankestijn PJ, Koomans HA. Contribution of Volume Overload and Angiotensin II to the Increased Pulse Wave Velocity of Hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:177-1

47. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary Artery Disease in End-Stage Renal Disease: No Longer a Plumbing Problem. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1927-1939.

48. Sonician M, Parissis JT. Cardiovascular Diseases and Hemodialysis: Novel Strategies for Diagnosis, Prevention and Treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2003;44:206-217.

8. Bijlagen:

Bijlage 1

1 Toestel voorbereiden.



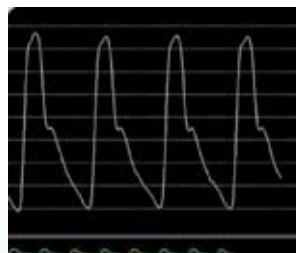
2 Parameters nemen.



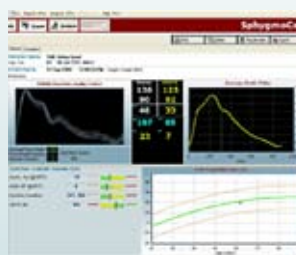
3 Meting starten.



4 De beste curves registreren.



5 Meetresultaten evalueren.



6 Therapeutisch beleid uitstippelen.



Bijlage 2

