

**Diplomarbeit**

**Das kardio-renale Syndrom  
als Komplikation der Herzinsuffizienz**

eingereicht von

**Celine Fischbacher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald

***Eidesstattliche Erklärung***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 10.05.2024*

*Celine Fischbacher eh*

## **Danksagungen**

Ich würde als erstes gerne meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald für die professionelle Unterstützung und Anleitung danken. Durch die gute Betreuung konnte ich meine Diplomarbeit erfolgreich abschließen.

Vor allem auch meinem Lebensgefährten muss ich an dieser Stelle meinen größten Dank für die Motivation und Aufmunterungen ausdrücken, wodurch das Schreiben um einiges erleichtert wurde. Ich konnte mit dir immer über alle meine Sorgen sprechen und du hast für mich immer ein offenes Ohr gehabt und mir so viel Kraft das ganze Studium über gegeben.

Des Weiteren möchte ich auch all jenen danken, die mir während meines Studiums immer zur Seite gestanden sind. Besonders meiner Familie möchte ich für die emotionale und auch finanzielle Unterstützung danken, ohne jene mein Studium bestimmt nicht so erfolgreich verlaufen wäre. Besonders meiner Mutter, Schwester, meinem Bruder, meinem Neffen und Oma Anni möchte ich danken, welche mich durch das ganze Studium immer in vielerlei Hinsicht unterstützt haben und für die nötigen Ablenkungen gesorgt haben, wodurch der Prüfungsstress leichter zu ertragen war. Vielen Dank!

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Herz und Niere sind funktionell eng miteinander verbundene Organe, durch deren Interaktion die kardiovaskuläre Homöostase im Körper aufrechterhalten wird. Das kardio-renale Syndrom beschreibt eine wechselseitige Beeinflussung dieser eng miteinander verbundenen Organe. Dabei führt die Organdysfunktion des einen Organs zu Funktionseinschränkungen des anderen und umgekehrt, also kann entweder Herz oder Niere Ort der primären Schädigung sein. Ziel dieser Literaturlarbeit ist es, nach aktuellem Stand der Forschung, die unterschiedlichen Aspekte des kardio-renale Syndroms zu beschreiben. Fokus wird vor allem auf die Pathophysiologie, sowie die Therapie und die prognostische Auswirkung des kardio-renalen Syndroms auf Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz gelegt.

**Methodik:** Die Literaturrecherche im Zuge dieser Arbeit erfolgte via PubMed, außerdem wurden die Portale Web of Science, Google Scholar, sowie Ovid MEDLINE zur Suche nach aktuellen Studienergebnissen verwendet. Relevante wissenschaftliche Artikel, Reviews, und Fachbücher, sowie Studien und Guidelines, die in Zusammenhang mit den Themen kardio-renales Syndrom, Herz- und Niereninsuffizienz stehen, wurden als Quellen herangezogen.

**Ergebnis:** Die Entstehung dieses Syndroms ist komplex, dynamisch und basiert auf unterschiedlichsten Mechanismen der Schädigung. Dazu zählen unter anderem ein erhöhter zentraler Venendruck, eine Überaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems, oxidativer Stress und Inflammation. Die Therapie des kardio-renalen Syndroms basiert auf den Behandlungsmöglichkeiten der Herz- und Niereninsuffizienz. Dazu zählen die Reduktion von Risikofaktoren und je nach Typ des kardio-renalen Syndroms die Therapiemöglichkeiten der Herzinsuffizienz, ein entsprechendes Flüssigkeitsmanagement und im Rahmen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz die Nierenersatzbehandlung.

**Schlussfolgerung:** Bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz stellt die Verschlechterung der Nierenfunktion einen prognostisch beeinflussenden Faktor dar. Die Nierenfunktionseinschränkung hat ebenso eine signifikante Erhöhung von Morbidität und Mortalität zur Folge. Obwohl es einheitliche Therapien für Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz gibt, stehen einheitlichen Leitlinien für die Therapie des kardio-renalen Syndroms noch nicht zur Verfügung. Die zunehmende Kenntnis um dieses Syndrom sollte das Bewusstsein für eine frühzeitige Therapie schärfen und nachteilige Folgen aufgrund mangelnder Behandlung vermeiden.

## **Abstract**

**Background:** Heart and kidney are functionally closely linked organs whose interaction maintains cardiovascular homeostasis in the body. Cardio-renal syndrome describes a reciprocal influence of these closely connected organs. Dysfunction of one organ leads to functional impairment of the other and vice versa, i.e. either the heart or the kidney can be the site of the primary damage. The aim of this review is to describe the different aspects of cardio-renal syndrome according to the current state of research with a main focus on pathophysiology, therapy and prognostic impact of cardio-renal syndrome on patients with heart failure.

**Methods:** Searching the literature for this study was conducted via PubMed, and the databases Web of Science, Google Scholar and Ovid MEDLINE were used to search for current study results. Relevant scientific articles, reviews and textbooks, as well as studies and guidelines related to cardio-renal syndrome, heart failure and renal insufficiency were used as sources.

**Result:** The development of this syndrome is complex, dynamic and based on a wide variety of damage mechanisms. These include increased central venous pressure, overactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system, oxidative stress and inflammation. Treatment of cardio-renal syndrome is based on the treatment options for heart failure and renal insufficiency. This includes the reduction of risk factors and, depending on the type of cardio-renal syndrome, the treatment options for heart failure, appropriate fluid management and, in case of advanced renal failure, renal replacement therapy.

**Conclusion:** In patients with heart failure, deterioration of renal function is a prognostically important factor. Impaired renal function also results in a significant increase in morbidity and mortality. Although there are standardized therapies for heart failure and renal insufficiency, standardized guidelines for the treatment of cardio-renal syndrome are not yet available. Increasing awareness of this syndrome should raise awareness of early treatment and avoid adverse consequences due to lack of treatment.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	I
Zusammenfassung .....	II
Abstract .....	III
Inhaltsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
1 Einleitung .....	1
2 Material und Methoden .....	3
3 Das kardio-renale Syndrom .....	4
3.1 Definition und Epidemiologie .....	4
3.2 Klassifikation .....	5
3.2.1 Typ 1 .....	6
3.2.2 Typ 2 .....	6
3.2.3 Typ 3 .....	7
3.2.4 Typ 4 .....	7
3.2.5 Typ 5 .....	8
3.3 Pathophysiologie .....	8
3.3.1 Hämodynamik .....	9
3.3.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System .....	12
3.3.3 Sympathisches Nervensystem .....	13
3.3.4 Arginin-Vasopressin .....	13
3.3.5 Inflammation .....	14
3.3.6 Oxidativer Stress .....	15
3.3.7 Endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose .....	16
3.3.8 Fibrose .....	16
3.3.9 Anämie .....	17
3.4 Differenzialdiagnosen .....	18
3.5 Risikofaktoren .....	21
3.6 Symptome und Klinik .....	21
3.6.1 Symptome der Herzinsuffizienz .....	21
3.6.2 Symptome der Niereninsuffizienz .....	23
3.7 Diagnostik .....	24
3.7.1 Diagnostik der Herzinsuffizienz .....	24
3.7.2 Diagnostik der Niereninsuffizienz .....	27
3.8 Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Prognose der Herzinsuffizienz .....	32
4 Therapie des kardio-renalen Syndroms .....	36
4.1 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz .....	36
4.1.1 Medikamentöse Therapie der HFrEF .....	37
4.1.2 Nicht-medikamentöse Therapie der HFrEF .....	42
4.2 Therapie der HFmrEF und der HFpEF .....	44
4.3 Therapie der akuten Herzinsuffizienz .....	44
4.4 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz .....	46
4.4.1 Maßnahmen zur Progressionshemmung .....	46
4.4.2 Nierenersatzbehandlung .....	47
4.4.3 Nierentransplantation .....	49

4.5	Therapie der akuten Niereninsuffizienz.....	50
4.6	Therapie der Subtypen des kardio-renalen Syndroms.....	50
4.6.1	Therapie des Typ 1 .....	51
4.6.2	Therapie des Typ 2 .....	52
4.6.3	Therapie des Typ 3 .....	53
4.6.4	Therapie des Typ 4 .....	54
4.6.5	Therapie des Typ 5 .....	54
5	Diskussion.....	56
	Literaturverzeichnis .....	60

## Abkürzungsverzeichnis

(e)GFR	(geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ADHI	akut dekompenzierte Herzinsuffizienz
AKI	akutes Nierenversagen
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Blocker-Nepriylsin-Inhibitor
ASL	Arterial spin labeling
AVP	Arginin-Vasopressin
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CI	kardialer Index
CKD	chronische Nierenerkrankung
CKD-MBD	chronic kidney disease-mineral and bone disorder
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
CO	kardialer Auswurf
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CRS	kardio-renales Syndrom
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
cTNI	kardiales Troponin I
cTNT	kardiales Troponin T
CVP	zentralvenöser Druck
CysC	Cystatin- C
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
ESKD	terminale Niereninsuffizienz
ET-1	Endothelin-1
ggf.	gegebenenfalls
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin

HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
IAP	intraabdomineller Druck
Il-1	Interleukin-1
Il-6	Interleukin- 6
KHK	koronare Herzkrankheit
KIM	kidney injury molecule-1
L-FABP	liver-type fatty acid-binding protein
LVAD	linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	mittlerer arterieller Druck
MR	Magnetresonanztomographie
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	Natrium-Kalium-Ionenpumpe
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PD	Peritonealdialyse
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron- System
ROS	reactive oxygen spezies
SGLT2-Inhibitor	Sodium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitor
SNS	sympathisches Nervensystem
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
tgl.	täglich
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TTE	transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die fünf Typen (16).....	5
Abbildung 2: Pathophysiologie (28).....	9
Abbildung 3: Pathophysiologie der Typen 1 und 2 (33).....	18
Abbildung 4: Pathophysiologie der Typen 3 und 4 (33).....	18
Abbildung 5: NYHA-Klassifikation (53).....	23
Abbildung 6: Diagnostik der Herzinsuffizienz (7).....	27
Abbildung 7: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (50).....	28
Abbildung 8: Management der Herzinsuffizienz (7).....	37
Abbildung 9: Therapie der akuten Herzinsuffizienz (106).....	46
Abbildung 10: Prinzip der Hämodialyse (61).....	48
Abbildung 11: Übersicht über Pathophysiologie und Management (61).....	51
Abbildung 12: Therapiestrategie für Typ 1 (78).....	52
Abbildung 13: Effekte der SGLT2-Inhibitoren (22).....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen wichtiger Symptome (Eigendarstellung).....	19
Tabelle 3: Definitionen von AKD, AKI und CKD (64).....	28
Tabelle 4: Ausgewählte Wirkstoffe und Dosierungen der Medikamente (7).....	38
Tabelle 5: Nebenwirkungen der Medikamente (81).....	42

# 1 Einleitung

Die enge funktionelle Beziehung unterschiedlicher Organsysteme kann auch mit dem Begriff „organ crosstalk“ zusammengefasst werden, da diese sich durch verschiedene Mechanismen gegenseitig beeinflussen. Beim kardio-renalen Syndrom bezieht sich die enge funktionelle Beziehung auf Herz und Niere (1).

Das Herz sorgt für einen kontinuierlichen Blutfluss in den Nieren und ist wiederum auf die Ausscheidungsfunktion der Nieren angewiesen, um effektiv pumpen zu können (2).

Jedoch gibt es noch viele weitere Mechanismen der gegenseitigen Abhängigkeit und auch gemeinsame vaskuläre Risikofaktoren nehmen Einfluss auf die Funktion beider Organe (1).

Eine Funktionsverschlechterung des Herzens verursacht eine verminderte Funktion der Nieren und umgekehrt hat eine Schädigung der Nieren eine Beeinträchtigung der Funktion des Herzens zur Folge. Das kardio-renale Syndrom beschreibt die Dysfunktion beider Organe, wobei die Schädigung von beiden Organen ausgehen kann und jeweils in beide Richtungen erfolgen kann (3).

Aufgrund dieses Mechanismus entsteht das kardio-renale Syndrom häufig bei einer Herzinsuffizienz und trägt zu einer Progression dieser bei. Bei diesem Syndrom führt eine Funktionseinschränkung der Nieren zu einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion und einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen (4).

In Anbetracht dessen, dass die Bevölkerung immer älter wird und somit auch länger Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Atherosklerose oder auch Diabetes mellitus ausgesetzt ist und die therapeutischen Methoden eine Herzinsuffizienz zu behandeln immer besser werden, wird vermutlich die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz, wie auch der Herzinsuffizienz zunehmen und in weiterer Folge auch das kardio-renale Syndrom (5).

Das Syndrom wird aktuell in fünf Subtypen unterteilt. Es kann durch eine akute oder chronische Schädigung einer der beiden Organe verursacht werden oder auch sekundär beim Vorliegen einer systemischen Krankheit entstehen (4). Bei allen Subtypen des kardio-renalen Syndroms führen verschiedene Prozesse zur Schädigung von Nieren und Herz (1).

Große Bedeutung hat in der Therapie der Herzinsuffizienz nicht nur die adäquate Behandlung derselben, sondern auch eine genaue Überwachung der Nierenfunktion und anschließende Behandlung eines kardio-renalen Syndroms. Für die Therapie dieses Syndroms ist ein genaues Verständnis der pathophysiologischen Ursachen essenziell. Die Pathophysiologie ist komplex und viele Systeme wirken hierbei mit, unter anderem zählen

dazu hämodynamische, neurohumorale und inflammatorische Mechanismen, wie auch oxidativer Stress. Ein besseres Verständnis in Bezug auf die Mechanismen, die zum Entstehen des kardio-renalen Syndroms beitragen, ist für die Entwicklung geeigneter pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapien zum Management dieser Krankheit notwendig (5).

Die folgende Fragestellung: "Wie entsteht das kardio-renale Syndrom, welche Auswirkungen hat es bei einer Herzinsuffizienz und wie kann dieses angemessen behandelt werden", wird in dieser Arbeit bearbeitet und versucht zu beantworten. Ziel ist es, vor allem Fokus auf die verschiedenen Aspekte des kardio-renalen Syndroms zu legen und im Detail die Pathophysiologie, also die Mechanismen der Entstehung dieses Syndroms darzulegen. Weiters wird auf die, dem aktuellen Stand der Forschung entsprechenden, Behandlungsmöglichkeiten des kardio-renalen Syndroms eingegangen und diese erläutert.

## 2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche zum Thema kardio-renales Syndrom durchgeführt, mit dem Ziel eine umfangreiche Zusammenfassung der aktuell verfügbaren Literatur über das Thema zu erlangen und diese Thematik nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft aufzuarbeiten. Vor allem wird der Fokus auf die Themenbereiche Pathophysiologie und die Therapiemaßnahmen gelegt. Da es aktuell noch einige Wissenslücke zu diesem Thema gibt, wurden die Themenbereiche Herz- und Niereninsuffizienz miteinbezogen, um Aspekte der Thematik zu ergänzen.

Im Zuge dieser Literaturliteraturarbeit erfolgte eine systematische Recherche in verschiedenen Datenbanken, um die relevanten wissenschaftlichen Quellen zu identifizieren. Vor allem die Datenbank PubMed wurde genutzt, um neueste Studien, Artikel, Reviews und Guidelines, die für das Thema relevante Informationen enthielten, zu finden. Weitere Datenbanken, die für die Recherche genutzt wurden, waren Ovid MEDLINE, Google Scholar und Web of Science. Außerdem wurden aktuelle Fachbücher aus dem Bereich Innere Medizin der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz für Informationen rund um die Themen Herz- und Niereninsuffizienz verwendet.

Es wurden Reviews und Artikel, sowie Guidelines in englischer Sprache der letzten fünf Jahre als Quelle für diese Literaturliteraturarbeit herangezogen, damit sichergestellt wird, dass die Informationen dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen. Wenn für bestimmte relevante Aspekte, die zur Vollständigkeit des Themas beitragen, keine aktuellere Literatur verfügbar war, wurden auch Quellen herangezogen, die älter als fünf Jahre sind. Es wurden vor allem englische Suchbegriffe verwendet, da in den Datenbanken die meiste Literatur in englischer Sprache verfasst wurde. Suchbegriffe waren unter anderem „cardiorenal syndrome“, „acute heart failure“, „chronic heart failure“, „acute kidney injury“ und „chronic kidney injury“, welche mit Schlagwörtern, wie „pathophysiology“, „classification“, „prognosis“, „symptoms“, „diagnosis“, „epidemiology“, „biomarkers“ und „therapy“ auf unterschiedlichste Arten kombiniert wurden.

Zitiert wurde im Vancouver-Stil und als Zitationsprogramm wurde Endnote 20 verwendet.

## 3 Das kardio-renale Syndrom

### 3.1 Definition und Epidemiologie

Der Begriff kardio-renales Syndrom wird von der „Acute Dialysis Quality Initiative“ (ADQI) als Störung des Herzens und der Nieren, wodurch eine akute oder chronische Dysfunktion des einen Organs zu einer akuten oder chronischen Dysfunktion des anderen führen kann, definiert (6). Fünf zugrundeliegende Subtypen werden als folgend definiert:

1. **Akutes kardio-renales Syndrom (Typ 1):** eine akute Verschlechterung der kardialen Funktion führt zu einer renalen Dysfunktion;
2. **Chronisches kardio-renales Syndrom (Typ 2):** chronische Abnormalitäten der kardialen Funktion führen zu einer renalen Dysfunktion;
3. **Akutes reno-kardiales Syndrom (Typ 3):** eine akute Verschlechterung der renalen Funktion verursacht eine kardiale Dysfunktion;
4. **Chronisches reno-kardiales Syndrom (Typ 4):** chronische Abnormalitäten in der renalen Funktion führen zu kardialen Erkrankungen;
5. **Sekundäres kardio-renales Syndrom (Typ 5):** ein systemischer Zustand verursacht eine simultane Schädigung von Herz und Nieren (6).

Dieses Syndrom kann, je nach zugrundeliegendem Typ des kardio-renalen Syndroms, als Folge einer Herzinsuffizienz entstehen oder diese hervorrufen.

Die Herzinsuffizienz stellt nicht eine einzelne pathologische Diagnose dar, sondern es handelt sich um ein klinisches Syndrom, das sich aus Kardinalsymptomen zusammensetzt und von speziellen klinischen Zeichen begleitet sein kann (7).

Die Einteilung und Definitionen der Niereninsuffizienz werden im Kapitel Diagnostik erläutert.

In entwickelten Ländern nimmt die altersbereinigte Inzidenz der Herzinsuffizienz, hervorgerufen durch bessere Therapiemöglichkeiten kardiovaskulärer Erkrankungen, ab, jedoch nimmt aufgrund des immer Älterwerdens der Bevölkerung die Gesamtinzidenz zu. Zurzeit liegt die Prävalenz der Herzinsuffizienz in Europa bei 1% – 2% bei Erwachsenen. Da aber nur die wirklich diagnostizierten Fälle in diesen Prozentsatz miteinbezogen werden, ist die tatsächliche Prävalenz folglich höher (7). Bei unter 55-Jährigen liegt die Prävalenz

bei ca. 1%, bei den 70-Jährigen schon bei über 10%. Die Erkrankung betrifft zumeist ältere Personen mit mehreren Komorbiditäten (8, 9). Die chronische Niereninsuffizienz stellt ebenso ein globales Gesundheitsproblem dar und betrifft geschätzt bis zu 15% der Erwachsenen (10). Dabei stellt die verminderte Nierenfunktion eine Komorbidität der Herzinsuffizienz dar (9). 25% – 65% der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz leiden an irgendeiner Form von Nierenfunktionseinschränkung (11). In einer retrospektiven Analyse wurde erhoben, dass von 118.465 Patientinnen und Patienten, die mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, nur 9% eine normale Nierenfunktion aufwiesen, 56% hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zwischen 60 und 15 mL/min/m<sup>2</sup> (12). Die chronische Nierenfunktionseinschränkung wurde bei 45% – 63% der Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten beobachtet (13). Aufgrund dieser Ergebnisse ist es von großer Bedeutung, die prognostische Relevanz einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei vorliegender Herzinsuffizienz zu erkennen (14).

### 3.2 Klassifikation

Die Klassifikation des kardio-renalen Syndroms spiegelt das große Spektrum an verschiedenen zusammenhängenden Störungen wieder und betont die wechselseitige Herz-Nieren-Interaktion (15). Jedoch ist bei Vorliegen von gemeinsamen Risikofaktoren, die bei Herz und Nieren zu Funktionseinschränkungen führen können, eine Zuteilung zu den Subtypen nicht immer möglich (5). Ein Überblick über die fünf Typen des kardio-renalen Syndroms ist in der Abbildung 1 ersichtlich.

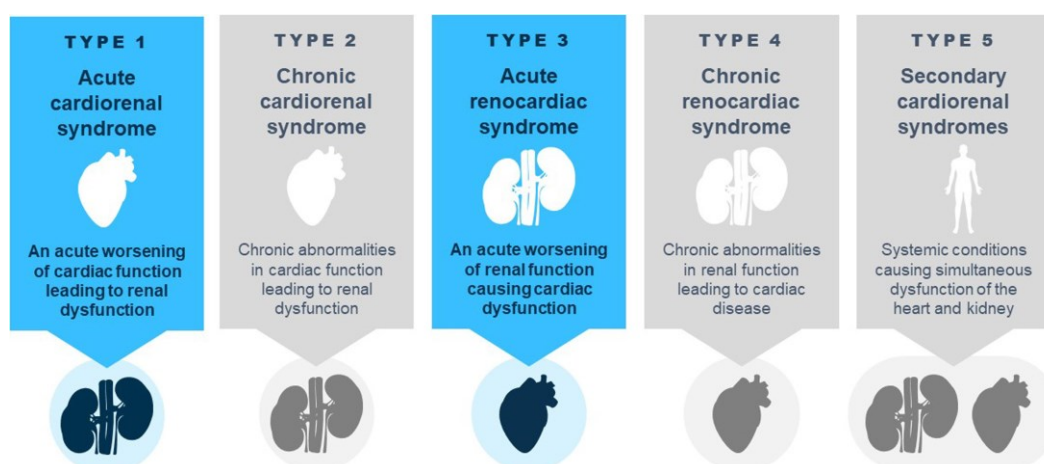


Abbildung 1: Übersicht über die fünf Typen (16)

### **3.2.1 Typ 1**

Das kardio-renale Syndrom (CRS) Typ 1 wird definiert als die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (AKI) bei Patientinnen und Patienten mit einer zugrundeliegenden akuten kardialen Erkrankung. Dieser Typ stellt mit 49% den häufigsten aller Subtypen dar. In den meisten Fällen handelt es sich bei der auslösenden kardialen Ursache um eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz (16). Ätiologisch sind auch ischämische Ursachen, wie das akute Koronarsyndrom, Komplikationen im Rahmen von Herzoperationen oder auch der kardiogene Schock möglich. Zu den nicht-ischämischen zugrundeliegenden Erkrankungen zählen Klappenerkrankungen oder Pulmonalembolien (17). Bei Patientinnen und Patienten, die mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz ins Spital eingeliefert wurden, konnte in 25% bis 33% aller Fälle ein kardio-renales Syndrom vom Typ 1 festgestellt werden (16). In den Nieren können sich in weiterer Folge eine AKI oder eine renale Ischämie entwickeln (18). Patientinnen und Patienten, die am CRS vom Typ 1 leiden, weisen eine erhöhte Mortalität auf im Vergleich zu jenen, bei welchen lediglich eine Herzinsuffizienz vorliegt (19). Hämodynamische Faktoren spielen eine wichtige Rolle beim CRS Typ 1, denn bei einer ADHI kommt es zu einem verminderten renalen arteriellen Blutfluss und einer GFR-Reduktion (17). Ein hoher zentralvenöser Druck (CVP), die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) tragen ebenso zur Entstehung des Syndroms bei (20). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen werden im Kapitel Pathophysiologie angeführt.

### **3.2.2 Typ 2**

Das kardio-renale Syndrom vom Typ 2 ist charakterisiert durch eine anhaltende kardiale Funktionsstörung, welche über die Zeit zu einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung führt (15). Dieser Typ stellt mit 20% aller Fälle des kardio-renalen Syndroms den zweithäufigsten Typ dar (18). Zu den wichtigsten zugrundeliegenden Erkrankungen gehören die Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion (EF), Vorhofflimmern, eine ischämische Kardiomyopathie oder angeborene Herzerkrankungen (21). Dieser Typ kann aber oft nur schwer vom Typ 1 des kardio-renalen Syndroms unterschieden werden (22). In Studien wurde erhoben, dass bei etwa 40% – 50% aller Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine CKD festgestellt werden kann (15, 23). Die

wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen zur Entstehung dieses Typs beinhalten renale Stauung und Hypoperfusion gemeinsam mit einem erhöhten rechtsatrialen Druck, wie auch Anämie, oxidativen Stress und Inflammation (15, 17).

### **3.2.3 Typ 3**

Dieser Typ zeichnet sich durch eine akute Nierenfunktionseinschränkung unterschiedlichster Ursache aus, was zu einer akuten Einschränkung der Herzfunktion führt (16). Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen der AKI in Studien stellt es sich oft als schwierig heraus, diesen Typen des kardio-renalen Syndroms zu identifizieren (24). Renale ursächliche Erkrankungen wären eine Glomerulonephritis oder eine Ischämie. Eine AKI ist mit einem um 58% erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz und einem 40% höheren Risiko für das Entstehen eines akuten Koronarsyndroms assoziiert (15). Kardiale Pathologien, die die Folge einer akuten Niereninsuffizienz sein können, wären die akut dekompensierte Herzinsuffizienz, das akute Koronarsyndrom und Arrhythmien (22). Patientinnen und Patienten mit CRS Typ 3 haben eine Sterblichkeitsrate im Krankenhaus von 47% bei Frauen und 44% bei Männern (16). Mögliche Ursachen für die Entstehung kardialer Erkrankungen können hierbei Volumenüberlastung, eine metabolische Azidose aufgrund der Urämie, Elektrolytstörungen, die koronare Herzkrankheit (KHK), eine linksventrikuläre Dysfunktion und Fibrose sein (17).

### **3.2.4 Typ 4**

Der Typ 4 des kardio-renalen Syndroms ist charakterisiert durch eine chronische Nierenfunktionsstörung, die zu einer Funktionsstörung des Herzens führt (20). Erkrankungen, wie das akute Koronarsyndrom, die koronare Herzkrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie, sowie Herzinsuffizienz sind bei Vorhandensein einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung viel häufiger zu beobachten als bei einem Kollektiv ohne CKD (20, 25). Die GFR ist ein starker unabhängiger Risikofaktor kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, speziell bei stärkerer Nierenfunktionseinschränkung und bei jenen, die an einem terminalen Nierenversagen (ESKD) leiden oder bei jenen, die ein Nierenersatzverfahren benötigen (17). 40% der Patientinnen und Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz sind von einer

chronischen Herzinsuffizienz betroffen (15). Pathophysiologisch führen bei einer CKD Mechanismen, wie eine Hyperphosphatämie, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und ein Hypertonus zur Kalzifikation kardialer Gefäße und Klappen (17). Eine ventrikuläre Hypertrophie und diastolische Dysfunktion sind bei Progression der CKD im Herzen die Folge (20).

### **3.2.5 Typ 5**

Das kardio-renale Syndrom vom Typ 5 zeichnet sich durch eine simultane Schädigung von Herz und Nieren aus, die durch eine akute oder chronische Systemerkrankung verursacht wird. Die häufigste Ursache stellt die Sepsis dar. Außerdem können Autoimmunerkrankungen, wie Vaskulitiden, Amyloidose, wie auch Diabetes mellitus Ausgangspunkt der Erkrankung sein (20, 26). Bei Vorliegen einer behandelbaren Grunderkrankung ist dieses Syndrom reversibel. Das CRS Typ 5 liegt bei 67% – 76% der Patientinnen und Patienten vor, die an einer Sepsis leiden. Die Folge daraus ist eine schwerere Symptomatik, ein erhöhter Bedarf an Nierenersatztherapien und eine höhere Mortalitätsrate während des Krankenhausaufenthaltes (20, 27). In den frühen Stadien der Sepsis ereignen sich, trotz des Vorliegens einer normalen systemischen Hämodynamik, mikrozirkulatorische Veränderungen. Diese Veränderungen sind zusammen mit Inflammation an der kardialen und renalen Dysfunktion beteiligt (24). Bei der Sepsis kann es, verursacht durch die Reduktion des renalen Blutflusses, zu einer akuten Tubulusnekrose, einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und zu einem schweren Nierenversagen kommen (20).

## **3.3 Pathophysiologie**

Unterschiedliche pathophysiologische Prozesse tragen zur Entstehung des kardio-renalen Syndroms bei, was in der Folge eine Behandlung entsprechend kompliziert gestaltet, da auf vielen Ebenen eingegriffen werden muss. Unter anderem hämodynamische, hormonelle und auch inflammatorische Faktoren beeinflussen das kardio-renale Syndrom und führen zu einer Progression der Erkrankung (5). Im Anschluss werden die individuellen Prozesse der Krankheitsentstehung dargelegt, um einen Überblick über die multifaktorielle

Pathophysiologie des kardio-renalen Syndroms zu erlangen. Die Abbildung 2 stellt einen schematischen Überblick über die Mechanismen der Krankheitsentstehung dar.

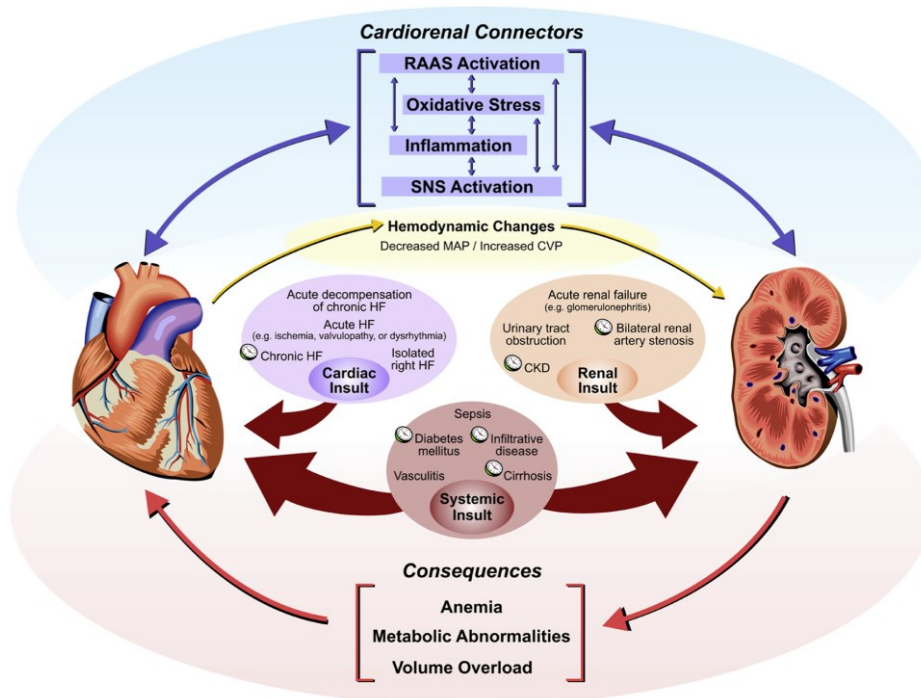


Abbildung 2: Pathophysiologie (28)

### 3.3.1 Hämodynamik

Die durch einen verminderten Herzauswurf ausgelöste Hypovolämie im Zuge der Funktionseinschränkung bei Herzinsuffizienz kann zu einer verminderten renalen Perfusion führen. Historisch wurde dieser Vorgang als pathophysiologische Erklärung des kardio-renalen Syndroms betrachtet. Dieser Mechanismus kann als Ursache der Krankheitsentstehung bei Patientinnen und Patienten, die an einer akuten Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer systolischer Funktion und erniedrigtem Herzauswurf leiden, angesehen werden. Bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder auch einer isolierten rechtsventrikulären Funktionsstörung und erhöhtem pulmonalarteriellen Druck ist dieser pathophysiologische Weg keine vollkommene Erklärung. Nach aktueller Literatur ist vielmehr der erhöhte zentralvenöse Druck assoziiert mit einer Verminderung der Nierenfunktion (29, 30).

### **3.3.1.1 Zentraler Venendruck und intraabdomineller Druck**

Im Rahmen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz kann das Herz keinen optimalen Blutfluss aufrechterhalten, was zu einer Volumenerhöhung und einem erhöhten zentralvenösen Druck führt. Dieser Druck gibt jenen Druck an, der in der thorakalen Vena Cava in der Nähe des rechten Atriums vorliegt. Er gibt Auskunft über das Volumen an Blut, das zum rechten Atrium zurückkommt und über die Fähigkeit des Herzens dieses Blut wieder in das arterielle System zu pumpen (31). Ebenso trägt ein erhöhter intraabdomineller Druck, hervorgerufen durch systemische und abdominelle Stauung, zur Entstehung des kardio-renalen Syndroms bei (32). Beim Vorhandensein einer Herzinsuffizienz werden diese beiden Parameter erhöht und führen zu einer Stauung von Blut in den Nieren und einer renalen Funktionseinschränkung (33). Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion oder Dilatation kann einen erhöhten venösen Druck und eine Verschlechterung der linksventrikulären Füllung bedingen, was im Endeffekt wieder zu einem verminderten Herzauswurf führt (20). Die Nieren sind auf einen angemessenen Filtrationsdruck angewiesen, der durch die große Differenz von arteriellem Druck und dem venösen Abfluss entsteht (22). Im Normalfall sollte die Differenz der Drucke auf arterieller und venöser Seite entsprechend hoch sein, damit ein adäquater Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate aufrechterhalten werden kann (20). Der erhöhte renal-venöse Druck führt zu Stauung des renalen Parenchyms, wodurch ein erhöhter interstitieller Druck resultiert, der die Kapillaren und renalen Tubuli komprimieren kann, was letztendlich die GFR-Reduktion bedingt (32). Die zunehmende intravaskuläre Volumenexpansion oder Umverteilung verursacht die Aktivierung unterschiedlicher Feedback-Mechanismen, wie neurohumorale Mechanismen, die zu einer erhöhten Verteilung ins zentralvenöse Gefäßsystem führen und somit den zentralvenösen Druck weiter erhöhen. Durch die renale Funktionseinschränkung nehmen Salz- wie auch Flüssigkeitsretention zu, was zu einem erhöhten intravaskulären Volumen, einer erhöhten ventrikulären Vorlast, sowie wiederum zu einem erhöhten zentralvenösen Druck beiträgt (28, 34). Durch diese Mechanismen kann festgehalten werden, dass ein erhöhter CVP und intraabdomineller Druck (IAP) verbunden mit einer verminderten Nierenfunktion mit einer schlechten Prognose einhergehen kann (35).

### 3.3.1.2 Kardialer Auswurf und kardialer Index

Der kardiale Auswurf (CO) beschreibt das Volumen an Blut, das pro Minute vom Herz gepumpt wird. Die Normalwerte liegen bei 4 – 8L/min. Der kardiale Index (CI) ist ein Parameter, der den Herzauswurf auf die Größe der Patientin oder des Patienten relativiert. Die Werte des CI liegen im Normalfall zwischen 2,5 – 4L/min/m<sup>2</sup>. Eine Reduktion dieser beiden Parameter resultiert in einem verminderten renalen Blutfluss und in der Folge in einer reduzierten GFR (31). Speziell beim Typ 1 des kardio-renalen Syndroms, wobei eine abrupte Reduktion der renalen Perfusion wegen der nicht adäquaten Pumpfunktion des Herzens vorhanden ist, geht die Filterfunktion der Nephronen verloren, was mit einer Abnahme der Urinproduktion einhergeht (36). Durch die Hypovolämie kommt es in den Nieren zu einer kortikalen Ischämie und Infarzierung. Außerdem kann eine nicht adäquate Nierenperfusion zur Nekrose der Tubuli führen (37). Dieser Zustand beschreibt das prärenale Nierenversagen, da hierbei ein verminderter Blutfluss zu den Nieren ursächlich für die Funktionseinschränkung ist (36). Ein inadäquater renaler Blutfluss oder Perfusionsdruck stimuliert die Renin-Ausschüttung in den juxtaglomerulären Zellen der afferenten Arteriolen der Nieren. Dieser Effekt führt zur Retention von Natrium, erhöhter vaskulärer Stauung und zu einer weiteren Verschlechterung der renalen Funktion als Folge der Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen (5). Bei der Entstehung des kardio-renalen Syndroms wurde lange Zeit postuliert, dass der bei der Herzinsuffizienz verminderte CI einen großen Beitrag zu der Einschränkung der Nierenfunktion führt. Neuere Studien aber stellen diesen Zusammenhang in Frage (29, 30). Einige Studienergebnisse zeigen, dass zwischen der renalen Funktion und dem kardialen Index keine Korrelation besteht. Außerdem führte eine Verbesserung des kardialen Index nicht zu einer Verbesserung der Nierenfunktion oder einer Reduktion der Mortalität (5, 38). Im Kontrast dazu ergab eine andere Studie, welche auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen hat, die an einem kardiogenen Schock leiden, dass eine Assoziation zwischen einem verminderten CI und einer AKI besteht (5, 39). Für die chronische Herzinsuffizienz sind in diesem Zusammenhang weniger Daten vorhanden, doch in einer Untersuchung wurde beispielsweise keine Korrelation zwischen dem CI und der renalen Funktion gefunden (5).

### 3.3.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das RAAS stellt ein wichtiges humorales Regulationssystem im Körper dar und beinhaltet Enzyme, wie auch Peptide. Es existiert in unterschiedlichsten Organen und Geweben, wie im Myokard, dem glatten Gefäßmuskel oder auch in den Nieren und ist an der Regulation deren Funktionen beteiligt (40). Das RAAS trägt dazu bei, den systemischen Blutdruck und die Perfusion der viszerale Organe durch Vasokonstriktion, Natrium- und Wasserrückresorption zu erhalten. Die Aktivierung dieses Systems erfolgt als Antwort auf eine Verminderung der Herzauswurfleistung und eine reduzierte Perfusion im Nierengefäßsystem (15). Durch Erhöhung des Enzyms Renin wird Angiotensinogen, das in der Leber produziert wird, in Angiotensin I hydrolysiert. Letzteres fördert die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin. Das Angiotensin-Converting-Enzyme, produziert in den Lungen, führt zur Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Die durch Angiotensin II stimulierten AT1-Rezeptoren tragen zu Vasokonstriktion, ventrikulärer Hypertrophie, Entstehung vom Myokardinfarkt, Atherosklerose, Produktion von reactive oxygen species (ROS), Inflammation und der Aldosteron-Synthese bei. Die Aktivierung der AT2-Rezeptoren wiederum fördert die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und wirkt der Inflammation entgegen. Aldosteron führt durch die Aktivierung des Mineralkortikoid-Rezeptors zu physiologischen und pathologischen Prozessen. Die Aktivierung dieses Rezeptors hat Inflammation und Fibrose in Herz, Gefäßen und den Nieren zur Folge und erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Arrhythmien durch den Sympathikus. Ebenso erhöht Aldosteron ROS, dessen Aktivierung zu einer mitochondrialen Dysfunktion und zu einer koronaren Vasokonstriktion führt, was in weiterer Folge zur Entstehung eines Myokardinfarktes beitragen kann (40). Angiotensin II verursacht einen vermehrten renalen Plasmafluss durch die Glomeruli und eine Vasokonstriktion der efferenten Arteriole. Diese beiden Effekte bewirken einen verminderten hydrostatischen Druck, erhöhte Rückresorption von Salz im proximalen Tubulus und einen erhöhten peritubulären onkotischen Druck. Weiters wird die Produktion von Endothelin-1 (ET-1) gefördert, wie auch die durch Aldosteron erhöhte Salz-Rückresorption im distalen Tubulus. ET-1 ist ein Vasokonstriktor, wirkt proinflammatorisch, und ist ein profibrotisches Peptid, das eine weitere Schädigung der Nieren vorantreiben kann (15). Durch ein Zusammenwirken der genannten pathophysiologischen Mechanismen kann dieses System im Falle einer erhöhten Aktivität über unterschiedlichste Wege zur Entstehung von Herz- und Niereninsuffizienz beitragen (33).

### **3.3.3 Sympathisches Nervensystem**

Das sympathische Nervensystem hat die Aufgabe im Falle einer Herzinsuffizienz die Auswurfleistung des Herzens zu erhalten und wirkt positiv inotrop, führt also zu einer Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens. Mit zunehmender Niereninsuffizienz ist das SNS aufgrund der Ischämie in den Nieren, erhöhtem Angiotensin II Spiegel und erniedrigtem NO überaktiviert. Als Resultat dieser erhöhten Aktivität kommt es zur Hypertension, einer linksventrikulären Hypertrophie und Dilatation. Die Katecholamine sind verantwortlich für die Hypertrophie und Apoptose kardialer Myozyten, wie auch für die Nekrose im Rahmen der ROS-Produktion. Eine andauernde Aktivierung der beta1-Adrenorezeptoren führt zu einer verminderten Rezeptor-Signaltransduktion. In den Nieren bedingt die erhöhte SNS-Aktivität eine Vasokonstriktion und reduziert den renalen Blutfluss, wodurch eine vermehrte Ausschüttung von Renin resultiert. Weiters wird in den proximalen Tubuluszellen der Natrium-Transport durch die Stimulation des beta-Adrenorezeptors erhöht. Das Hormon Arginin-Vasopressin, welches durch die Barorezeptor-Stimulation oder indirekt durch den Sympathikus aktiviert wird, trägt zur Flüssigkeitsüberlastung bei. Die Salz- und Wasserretention, ausgelöst durch RAAS- und SNS-Aktivität, führt zu einem erhöhten intraabdominellen Druck und venöser Stauung. Der dadurch erhöhte zentrale Venendruck vermindert den Druckgradienten im Kapillarnetzwerk, was die Perfusion reduziert (18). Vor allem das RAAS wird als primärer Verursacher der Überstimulation des SNS angesehen, was in einem Kreislauf der schädlichen RAAS- und SNS-Aktivität resultiert (28).

### **3.3.4 Arginin-Vasopressin**

Arginin-Vasopressin (AVP), freigesetzt aus dem Hypophysenhinterlappen, wird durch Hypovolämie und erhöhte Osmolarität stimuliert. Es hat die Aufgabe die Filterfunktion der Nieren aufrechtzuerhalten (37). Bei Patientinnen und Patienten, die an einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz leiden, ist oft eine vermehrte Freisetzung des Hormons vorhanden und erhöhte Spiegel des Hormons führen zur Progression einer chronischen Niereninsuffizienz (5). Das Hormon aktiviert die V1-Rezeptoren am Gefäßsystem, was zu einer Vasokonstriktion und einem erhöhten vaskulären Widerstand führt. Durch Aktivierung der V2-Rezeptoren erfolgt eine Wasser- und Natrium-Reabsorption und eine Hyponatriämie

wird verschlimmert. Dieser Vorgang wird benötigt, um eine hämodynamische Homöostase und einen effizienten Nierenperfusionsdruck aufrechtzuerhalten. Die daraus folgende Hypervolämie verursacht Schäden durch die renale Stauung (37). Arginin-Vasopressin kann entweder direkt durch die Aktivierung des V2-Rezeptors oder auch auf indirektem Weg durch die Erniedrigung der Natrium-Konzentration an der Macula densa eine Freisetzung von Renin einleiten. Eine Verschlechterung der chronischen Niereninsuffizienz durch AVP wurde in Studien nachgewiesen und bei verminderter linksventrikulärer Funktion ist ein erhöhter Serumspiegel des Hormons nachzuweisen (5).

### **3.3.5 Inflammation**

Hervorgerufen durch eine Überaktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems sind Volumenüberlastung und die venöse Stauung zwei wichtige Ursachen für die Entstehung von Inflammation. Gewebsschädigungen sind ebenso an der Rekrutierung von inflammatorischen Faktoren, wie Monozyten und den Zytokinen Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), beteiligt. Im physiologischen Kontext sind diese Moleküle für eine Defektheilung zuständig, z.B. für die Narbenbildung beim Myokardinfarkt. Eine Aktivität für eine längere Zeitperiode kann in Fibrosen und Endothelschäden enden, was eine renale Vasokonstriktion, sowie eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz zur Folge hat (18). Eine durch eine akute Niereninsuffizienz ausgelöste Inflammation kann zur Apoptose von Kardiomyozyten und zu einer kardialen Fibrose beitragen (2). Die systemische Inflammation in den Nieren wird durch Schäden, die durch Ischämie und Reperfusion ausgelöst werden, hervorgerufen. Hierbei treiben vor allem Il-6 oder TNF-alpha die renale Schädigung voran. Ebenso sind hohe Werte dieser inflammatorischen Faktoren mit Herzinsuffizienz assoziiert, da diese auf verschiedenen Wegen zu einer kardialen Hypertrophie führen können (41). TNF-alpha und Il-6 führen in den Nieren zur Anhäufung von inflammatorischen Zellen im Interstitium durch die Erhöhung der Monozyten-Lockstoffe. TNF-alpha führt auch zu glomerulären Schäden ausgelöst durch Apoptose der mesangialen Zellen. Durch das C-reaktive Protein (CRP), einem Akut-Phase-Protein, kann die Progression von Atherosklerose vorangetrieben werden. Es aktiviert das Komplementsystem und ist bei frühen atherosklerotischen Läsionen vorhanden. Außerdem stimuliert es die Gewebsfaktor-Produktion der Monozyten, wobei es sich um eine starke prokoagulatorische Substanz handelt. Es ist also nicht nur ein Marker für die Erkrankungsaktivität, sondern spielt eine Rolle bei der Pathophysiologie des kardio-

renalen Syndroms (5). Inflammation selbst führt wiederum zur Aktivierung des RAAS und die genannten Zytokine können durch Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin den Sympathikus aktivieren. Auch oxidativer Stress nimmt über den Prozess der Freisetzung von ROS durch die Leukozyten zu. Zusammenfassend ist die zunehmende Inflammation durch diese schädlichen ineinander übergreifenden Mechanismen assoziiert mit einer Progression von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen (28).

### **3.3.6 Oxidativer Stress**

Volumenzunahme, das sympathische Nervensystem und die Aktivierung des RAAS sind an einer Zunahme von oxidativem Stress beteiligt. Marker zum Nachweis von oxidativem Stress wurden bei Patientinnen und Patienten gemessen, welche an einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz, sowie an akuter Niereninsuffizienz leiden (15). Zusätzlich zur systemischen Inflammation ist ein Ungleichgewicht an Oxidantien und Antioxidantien im Falle einer Schädigung von Herz und Nieren vorhanden. Eine Imbalance zu Gunsten der Oxidantien führt zu einer Akkumulation von ROS, was zu Zellschäden führen kann (41). ROS entsteht als Nebenprodukt im Zellmetabolismus vor allem in den Mitochondrien (5). Oxidativer Stress spielt eine wichtige Rolle bei vielen Signalwegen und verursacht eine Schädigung von Proteinen, Lipiden und DNA-Strängen, was letztlich zur Apoptose der Zellen führt (41). Die Antioxidantien, wie Stickstoffmonoxid, wirken im Gegenzug stabilisierend. Eine geringe Menge an ROS wird in den Zellen für Wachstum, Differenzierung, Adhäsion, Alterung und Apoptose benötigt. Im Rahmen von ischämischen Ereignissen, wie einem Myokardinfarkt, kommt es zu Sauerstoffmangel, was die Funktion der Mitochondrien stört und die Bildung von ROS fördert. ROS kann zu Zelluntergang führen und im Herzen kann es zu einer ventrikulären Hypertrophie und Fibrose beitragen. Ebenso wird eine Erhöhung von Chemokinen und Zytokinen verursacht, wodurch Inflammationsreaktionen hervorgerufen werden (18). In den Glomeruli der Nieren verursacht ROS eine Hypertrophie und Narbenbildung, wodurch eine renale Funktionseinschränkung resultiert (18).

### **3.3.7 Endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose**

Die Änderung der Balance zwischen Antioxidantien und Oxidantien führt durch Erhöhung der ROS zu Zellschäden und endothelialer Dysfunktion. Die Endothelzellen sind verantwortlich für eine adäquate vaskuläre Reaktion auf hämodynamischen und oxidativen Stress (31). Die endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, Aktivierung des Komplementsystems, Hervorrufen eines proinflammatorischen und prothrombotischen Zustandes, sowie einer systemischen Änderung der Gefäßwandstruktur (42). Die antiinflammatorische Wirkung, sowie die Regulation des vaskulären Tonus ist unabhängig voneinander bei Herzinsuffizienz und chronischer Niereninsuffizienz fehlreguliert (31). Urämische Toxine, die vermehrt bei chronischer Nierenfunktionseinschränkung vorhanden sind, tragen durch ihre endotheliale und kardiale Toxizität zur vaskulären Belastung bei (43). Ein früher Nachweis für das Vorhandensein von Atherosklerose ist die endotheliale Dysfunktion. Die atherosklerotische Erkrankung stellt eine wichtige Rolle in der Entstehung des kardio-renalen Syndroms dar und ist einer der Hauptverursacher der Herzinsuffizienz und der ischämischen Niereninsuffizienz (31).

### **3.3.8 Fibrose**

Nach einer Gewebsschädigung ist die Bildung einer Fibrose notwendig, um die Integrität eines Organs zu erhalten. Eine vermehrte Anhäufung extrazellulärer Matrix verursacht jedoch eine Störung der mechanischen Funktion und der elektrischen Leitfähigkeit des Herzens (18). Fibroblasten und Myofibroblasten sind die Hauptverursacher der Synthese und Akkumulation von extrazellulären Matrix-Proteinen. Myokardiales Remodeling erfolgt durch die Myofibroblasten als Antwort auf Schäden ausgelöst durch kardiale Ischämie (24). Die dadurch entstehende kardiale Fibrose ist assoziiert mit kardialer Steifheit, mechanischer Verschlechterung der Pumpfunktion und vasomotorischer Dysfunktion. Außerdem kann die Angiotensin II Wirkung am Herzen Inflammation und Fibrose begünstigen (44). In Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung ist die Fibrose eine Antwort auf Inflammation und epitheliale Schäden. Im Krankheitsverlauf der CKD kann die Akkumulation von Bindegewebe und die Vermehrung der interstitiellen Fibroblasten in den Glomeruli und den

Tubuli vorkommen (24). Diese Vernarbung führt zu weiteren Schäden in den Nieren und einer eingeschränkten renalen Funktion (18).

### **3.3.9 Anämie**

Bei Patientinnen und Patienten, die an einer chronischen Nieren- oder Herzinsuffizienz leiden, ist häufig eine Anämie der chronischen Erkrankung vorzufinden. Im Falle einer chronischen Nierenerkrankung ist die Anämie assoziiert mit einer schlechten Lebensqualität, Progression der Nierenerkrankung, kardiovaskulären Komorbiditäten, kognitiver Beeinträchtigung und erhöhter Mortalität (5). Grund für die Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz ist die durch den vorhandenen Nierenschaden verminderte EPO-Produktion. Zusätzlich ist bei chronischen Erkrankungen aber auch die vermehrte Inflammation mit Zytokinausschüttung ursächlich für die Suppression der EPO-Sekretion, wie auch der negative Effekt auf EPO-Rezeptoren im Knochenmark, was mit einer EPO-Resistenz einhergeht. Die Anämie bewirkt eine verminderte Sauerstoffversorgung und Gewebischämie, die zu peripherer Vasodilatation und Stimulation der neurohumoralen Aktivität führt, wodurch der Kreislauf des kardio-renalen Syndroms befeuert wird. Diese Mechanismen erhöhen die Aktivität des sympathischen Nervensystems, des RAAS und rufen einen erhöhten oxidativen Stress und Inflammation hervor (45). Die verminderte Sauerstoffversorgung eines vorgeschädigten Herzens führt zur weiteren Belastung des Organs. Eine chronische Anämie ist an der Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie und Myokardzelluntergang durch Ischämie und Nekrose beteiligt. Genauso kommt es in den Nieren durch den Sauerstoffmangel zu einem ischämischen Insult, der zum Zelltod beitragen kann. Ein weiterer Faktor wäre das Vorhandensein von Antioxidantien in den Erythrozyten, welche im Falle einer Anämie vermindert sind, was oxidativen Stress begünstigen kann (5). In den Abbildungen 3 und 4 ist eine Übersicht über die Pathophysiologie der einzelnen Typen des kardio-renalen Syndroms zusammengefasst.

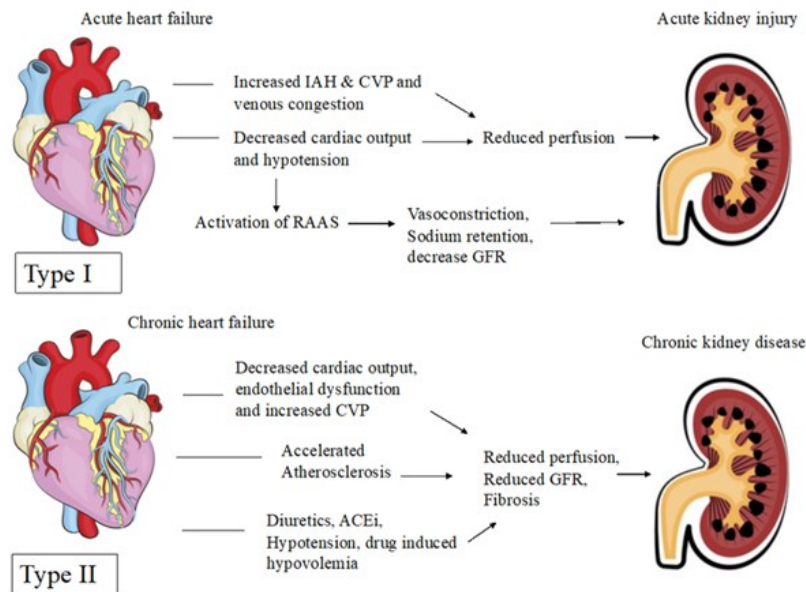


Abbildung 3: Pathophysiologie der Typen 1 und 2 (33)

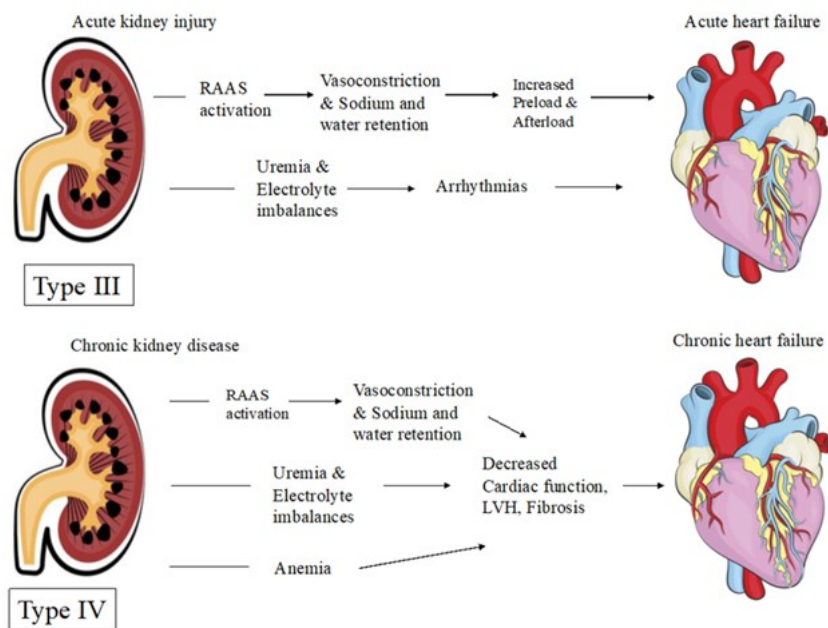


Abbildung 4: Pathophysiologie der Typen 3 und 4 (33)

### 3.4 Differenzialdiagnosen

Oft ist es schwierig die Ätiologie des kardio-renalen Syndroms zu erheben, was die Diagnosestellung verkompliziert (46). Um diesbezüglich ein umfangreiches Bild zu erlangen, werden im Anschluss die Differentialdiagnosen der Symptome Dyspnoe und Ödeme, sowie jene des prä-, intra- und postrenalen Nierenversagens erläutert.

Die Dyspnoe stellt ein wichtiges Leitsymptom der Herzinsuffizienz dar und kann auch im Rahmen einer Nierenfunktionseinschränkung bestehen (47). Hierbei nehmen Patientinnen und Patienten die Atmung bewusst und als unangenehm wahr. Es kann zwischen pulmonalen, kardialen und extrathorakalen Ursachen unterschieden werden. Im Rahmen der Herzinsuffizienz wird eine kardiale Dyspnoe vor allem im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz durch die Lungenstauung hervorgerufen. Eine Auflistung möglicher Differentialdiagnosen des Symptoms ist in Tabelle 1 ersichtlich (47).

Ödeme stellen eine pathologische Ansammlung von Flüssigkeit im interstitiellen Raum dar und können generalisiert oder lokalisiert auftreten. Die Lokalisation gibt dabei einen Hinweis auf die Differentialdiagnose des Symptoms. Der pathophysiologische Hintergrund zur Entwicklung von Ödemen besteht dabei in einem erhöhten venösen oder kapillären Druck, gesteigerter Permeabilität der Kapillarwände und einer verminderten Drainageleistung des lymphatischen Systems. Bei Vorliegen einer Herz- oder Niereninsuffizienz sind generalisierte Ödeme vorhanden. Weitere ursächliche Erkrankungen für generalisierte und lokalisierte Ödeme sind in der Tabelle 1 angeführt (26, 47).

Symptome	Differentialdiagnosen
<b>Dyspnoe kardial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systolische / diastolische Störung der Ventrikelfunktion</li> <li>• Herzklappenerkrankungen</li> <li>• Kardiomyopathien</li> <li>• Arrhythmien</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myo-/Perikarditis</li> <li>• Perikarderguss/-tamponade</li> <li>• akutes Koronarsyndrom</li> <li>• akute/chronische Herzinsuffizienz</li> </ul>
<b>Dyspnoe pulmonal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COPD</li> <li>• Asthma</li> <li>• Bronchitis</li> <li>• Glottisödem</li> <li>• Angioödem</li> <li>• vocal cord dysfunction</li> <li>• Rippenfraktur</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie</li> <li>• Pleuraerguss</li> <li>• Aspiration</li> <li>• Pneumothorax</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Lungenblutung</li> <li>• Lungenemphysem</li> </ul>
<b>Dyspnoe extrathorakal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Fieber</li> <li>• Metabolische Azidose</li> <li>• Erkrankungen des ZNS/Nerven</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adipositas</li> <li>• große Aszites</li> <li>• Hyperventilations-syndrom</li> </ul>
<b>Ödeme</b>	<p><b>Generalisiert:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Hypoproteinämie</li> <li>• akutes nephritisches Syndrom</li> <li>• Elektrolytstörungen</li> <li>• Myxödem</li> <li>• Sklerodermie</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Medikamente</li> </ul> <p><b>Lokalisiert:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obere/untere Einflusstauung</li> <li>• Phlebödem</li> <li>• Lymphödem</li> <li>• Lipödem</li> <li>• Entzündliche Ödeme</li> <li>• Urtikaria und Angioödem</li> </ul>

*Tabelle 1: Differentialdiagnosen wichtiger Symptome (Eigendarstellung)*

Ursachen für die Entwicklung eines hypoproteinämischen Ödems wären ein Gesamteiweiß unter 5g/dl oder ein Plasmaalbumingehalt zwischen 1,5g/dl und 2,5g/dl. Diese Form von Ödemen ist vor allem im Gesicht bzw. im Bereich der Augenlider lokalisiert. Eine Hypoproteinämie kann im Rahmen eines nephrotischen Syndroms, bei Lebererkrankungen, Hungerödemen oder auch bei exsudativer Gastroenteropathie entstehen. Zu den Medikamenten, die Ödeme verursachen können, zählen unter anderem NSAR, Glukokortikoide und Antihypertensiva. Die Ödembildung kann außerdem durch eine Hypokaliämie, hyper- oder hypotone Hyperhydratation oder in Folge eines Absetzens von Diuretika nach Diuretikaabusus verursacht werden (26, 47).

In Hinblick auf das akute Nierenversagen kann man zwischen prärenal, intrarenal und postrenal AKI unterscheiden. Im Falle des prärenal Nierenversagens ist eine verminderte Perfusion die Ursache für den Funktionsverlust der Nieren. Bei der prärenal AKI ist in der Ursachenfindung auf Schock, Dehydratation, mangelhafter Flüssigkeitssubstitution z.B. bei Fieber, starkem Schwitzen oder auch Diarrhoe zu achten. Diese Art des Nierenversagens kann bei Herzinsuffizienz, bei welcher ein erniedrigtes Herzminutenvolumen vorhanden ist, der Fall sein. Ebenso kann es verursacht werden durch einen Volumenmangel bei der übermäßigen Einnahme von Diuretika. Ausgelöst durch die RAAS-Blockade im Rahmen der Herzinsuffizienz-Therapie kann eine renale Minderperfusion entstehen. Für die intrarenale AKI sind etliche Ursachen möglich. Eine Möglichkeit stellt die akute Tubulusnekrose dar, welche unter anderem ischämisch, medikamentös-toxisch, durch Röntgenkontrastmittel oder eine Pigment-Nephropathie hervorgerufen werden kann. Eine Ischämie in den Nieren kann unter Umständen im Rahmen einer arteriellen Hypotonie bei Herzinsuffizienz die Folge sein. Die Pigment-Nephropathie wird durch Hämolyse und Rhabdomyolyse ausgelöst. Außerdem zählen zu intrarenalen Pathologien makrovaskuläre Erkrankungen, wie die Vaskulitis, Atheroembolien, Thromboembolien und mikrovaskuläre Erkrankungen, wie die rapid-progressive Glomerulonephritis oder die IgA-Nephropathie. Eine infektiöse intrarenale AKI kann durch Hantaviren, Leptospiren oder HIV ausgelöst werden. Schädigungen durch Arzneimittel können nicht nur im Rahmen einer akuten Tubulusnekrose, sondern auch über die akute tubulointerstitielle Nephritis zu einem Nierenversagen führen. Das postrenale Nierenversagen hat als Ursache die komplette oder partielle Obstruktion des Harnabflusses, was im Bereich der Nierenbecken, des Harnleiters, der Blase oder der Urethra möglich sein kann (26).

### ***3.5 Risikofaktoren***

Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die Herzinsuffizienz, teilen sich gemeinsame Risikofaktoren. Zu diesen zählen Alter, Adipositas, Rauchen, Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, endotheliale Inflammation, Atherosklerose und Anämie (10, 48, 49).

Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen, wären außerdem exzessiver Alkoholkonsum, Infektionen mit dem Influenza-Virus oder mit Mikroorganismen wie Streptokokken, kardiale Toxine (z.B. Anthrazykline), Bestrahlung der Brust und die koronare Herzkrankheit (7). Im Rahmen einer eingeschränkten Nierenfunktion beginnen sich Risikofaktoren, wie Volumenüberlastung, Knochenerkrankungen, Elektrolytstörungen und Urämietoxine zu häufen, was zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen kann (25).

Spezielle Risikofaktoren, die das Auftreten einer Niereninsuffizienz begünstigen, wären die Einnahme nephrotoxisch wirkender Substanzen, Nephrolithiasis in der Vergangenheit, Harnwegsinfekte, eine positive Familienanamnese bezüglich einer Nierenerkrankung, Komorbiditäten wie Autoimmunerkrankungen, chronische Infektionen oder genetische Risikofaktoren (50). Beispiele kardialer Dysfunktionen, die zu einer verschlechternden Nierenfunktion beitragen, wären eine Hypertension, eine reduzierte Ejektionsfraktion, ein akutes pulmonales Ödem und Vorhofflimmern (20).

### ***3.6 Symptome und Klinik***

Bei Herz- und Niereninsuffizienz liegen häufig ähnliche Symptome vor. Durch eine klinische Untersuchung lässt sich deshalb eine Zuteilung zur ursächlichen Erkrankung oft nicht feststellen (51). Um einen Überblick über die Charakteristika der Symptomatik der Herz- und Niereninsuffizienz zu erlangen, werden sie getrennt bezüglich der jeweiligen Symptomatik genauer betrachtet.

#### ***3.6.1 Symptome der Herzinsuffizienz***

Die Symptomatik der Herzinsuffizienz hängt unter anderem von der zugrundeliegenden Seite der Schädigung des Herzens ab. Möglichkeiten wären eine linksventrikuläre,

rechtsventrikuläre oder eine beidseitige Beeinträchtigung der Ventrikel (52). Bei der Linksherzinsuffizienz kommt es im Falle eines Rückwärtsversagens zu einer Belastungsdyspnoe, welche sich verschlimmern und zu einer paroxysmalen nächtlichen Dyspnoe, Ruhedyspnoe oder auch Orthopnoe steigern kann. Im Rahmen eines Vorwärtsversagens kommt es zu einer Reduktion der Versorgung der peripheren Zirkulation. Symptome wären hierbei Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder auch Schlafstörungen. Im Rahmen der Rechtsherzinsuffizienz ist vor allem die Entstehung von peripheren Ödemen z.B. im Bereich der Knöchel oder am Unterschenkel, die sich im Verlauf zu Anasarka entwickeln können, möglich. Die Entstehung von Pleuraergüssen und eine obere Einflusstauung mit sichtbarem jugularvenösem Puls sind möglich. Weiters kann auch eine Malabsorption die Folge sind, was in einer kardialen Kachexie enden kann. Die permanente Aktivierung des neurohumoralen Systems trägt zu einer Volumenüberlastung bei, was zu Hepatomegalie oder Aszites führen kann (7, 52). Die erhöhten Drücke in den Ventrikeln und die neurohumoralen Kompensationsmechanismen, die eine inotrope und chronotrope Wirkung am Herzen verursachen, können außerdem zur Entstehung von Tachykardien, Arrhythmien und Ischämien beitragen. In der körperlichen Untersuchung lassen sich kühle Extremitäten, eine Akrozyanose, wie auch eine verminderte Pulsamplitude durch das reduzierte Herzminutenvolumen und die Gegenregulation durch den Sympathikus feststellen. Die Volumenüberladung trägt zur Vergrößerung des Herzens bei, wobei bei linksventrikulärer Dilatation ein lateralisierter Herzspitzenstoß zu palpieren ist. Ausgelöst durch die vermehrte Füllung der Ventrikel lassen sich in der Auskultation eventuell ein 3. und 4. Herzton, sowie ein Systolikum wahrnehmen. Hervorgerufen durch die pulmonale Stauung sind feuchte Rasselgeräusche oder ein expiratorisches Giemen zu vernehmen. Im Rahmen einer klinischen Untersuchung könnte sich auch ein hepatojugulärer Reflux zeigen (7, 34). In der Abbildung 5 ist die Klassifikation nach der New York Heart Association (NYHA) der Herzinsuffizienz, die sich auf die Schwere der Symptomatik der Patientinnen und Patienten bezieht, abgebildet.



## NYHA Heart Failure Classifications

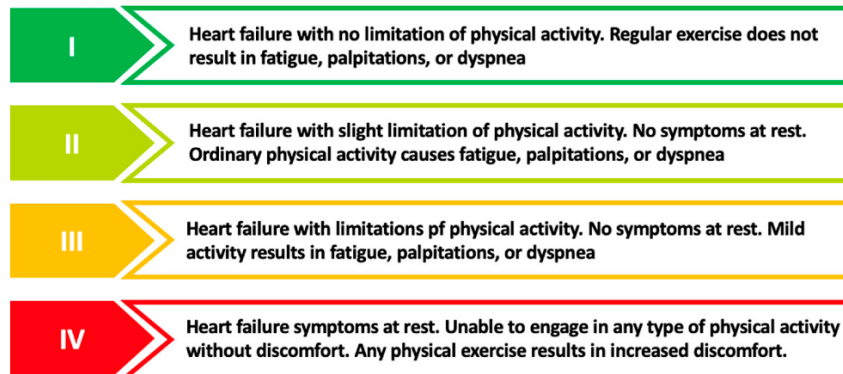


Abbildung 5: NYHA-Klassifikation (53)

### 3.6.2 Symptome der Niereninsuffizienz

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist zu beachten, dass Symptome durch die vorliegende Erkrankung aber auch iatrogen, also durch verabreichte Medikamente oder eine Nierenersatztherapie verursacht werden können. Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium der Niereninsuffizienz, die keine erhebliche Proteinurie zeigen, sind in vielen Fällen symptomfrei oder weisen nur eine milde Symptomatik auf (54). Als Folge einer leichten bis milden Proteinurie kann ein schaumiger Urin auftreten, wie auch einer Verminderung der Urinmenge. Außerdem können eine Nykturie oder eine Makrohämaturie vorhanden sein (50, 54). Bei Progression der Erkrankung kann es zu einer Verschlimmerung und Häufung von Symptomen kommen. Oft zeigen sich Ödeme im Gesicht am Morgen und in den unteren Extremitäten werden Ödeme beobachtet, die im Laufe des Tages entstehen und sich zu Anasarka entwickeln können. Im Rahmen einer pulmonal vaskulären Stauung sind respiratorische Einschränkungen und eine damit einhergehende Leistungseinschränkung bei Betroffenen möglich (54). Bei fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung sind häufig Schmerzen, Insomnie und Depressionen vorhanden, die die Lebensqualität stark einschränken können (55). Symptome ausgelöst durch eine Urämie wären Pruritus, Erschöpfung, Muskelkrämpfe, das Restless-Legs-Syndrom, kognitive Einschränkungen, ein verminderter Geschmack und Appetit, sexuelle Dysfunktion und eine gesteigerte Blutungsneigung. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen sind ebenso möglich. Im Verlauf der Nierenerkrankung kann es zu Komplikationen, wie Anämie, CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder), Hypertension und Hyperkaliämie

kommen, was mit einer weiteren klinischen Verschlechterung einhergehen kann (56). Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung können sich in der klinischen Untersuchung mit Blässe, Muskelschwund, einem Flapping Tremor, myoklonischen Zuckungen, einem veränderten Bewusstseinszustand sowie Perikardreiben präsentieren (50).

### **3.7 Diagnostik**

Um die Diagnose CRS zu stellen sind unterschiedlichste Tools, von nichtinvasiver Bildgebung, Volumenbestimmungs-Techniken, invasivem hämodynamischen Monitoring bis zu Biomarkern vorhanden (22). Da es noch keinen einheitlichen Vorgang zur Diagnostik des kardio-renalen Syndroms gibt, werden im Folgenden Methoden zur Diagnostik von Herz- und Niereninsuffizienz dargestellt, um einen Überblick über die Möglichkeiten zur Diagnosesicherung des kardio-renalen Syndroms zu erlangen.

#### **3.7.1 Diagnostik der Herzinsuffizienz**

In Hinblick auf die Herzinsuffizienz erfolgt die Diagnostik anhand der Symptomatik und dem Nachweis einer kardialen Dysfunktion. Bei der Abklärung einer Herzinsuffizienz sollte ein EKG angefertigt werden, denn ein unauffälliges EKG macht das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich. Ebenso wird die Messung der natriuretischen Peptide zu Abklärung durchgeführt. Um zwischen anderen Pathologien differenzieren zu können, werden standardmäßig auch Elektrolyte, Kreatinin, Blutbild, Schilddrüsen- und Leberfunktion gemessen. Ein Röntgen muss für die Diagnosesicherung nicht erfolgen, es dient vor allem der Differenzierung einer kardialen von einer pulmonalen Dyspnoe und kann Hinweise auf eine Herzinsuffizienz liefern (7). Im Folgenden werden die aktuellen Erkenntnisse bezüglich Biomarkern und die bildgebenden Verfahren, welche im Zuge der Abklärung eingesetzt werden, dargestellt.

##### **3.7.1.1 Kardiale Biomarker**

Die Werte des Brain Natriuretic Peptide (BNP) und des N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) sind direkt assoziiert mit Stauung und werden nicht nur für die

Diagnostik der Herzinsuffizienz eingesetzt, sondern spielen eine wichtige Rolle für die Diagnostik und Prognoseerstellung des CRS (57). Patientinnen und Patienten, die an einer CKD leiden, weisen aufgrund der verminderten renalen Clearance höhere BNP-Levels als jene mit normaler Nierenfunktion auf. Außerdem sind die BNP-Spiegel im Rahmen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz bei Vorhandensein des CRS höher im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die nicht an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden (58). Die hoch sensitiven kardialen Troponine I (cTNI) und T (cTNT) stellen etablierte diagnostische und prognostische Marker für einen Myokardinfarkt dar. Aber auch im Falle einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz können diese erhöht sein, wobei dies in Folge mit einer höheren Mortalität assoziiert ist (58). Patientinnen und Patienten, die an einer CKD leiden, weisen aufgrund der reduzierten Exkretionsfunktion der Nieren erhöhte cTNT- und cTNI-Werte auf. Im Rahmen einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung können die kardialen Troponine die kardiovaskuläre und die allgemeine Mortalität prognostizieren (56). Jedoch sind erhöhte Troponin-T-Level unspezifisch für renale Schädigungen und bei den meisten Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen renalen Erkrankung vorhanden (57).

Galectin-3 stellt einen weiteren Biomarker dar. Dieser kann zur Vorhersage der kardiovaskulären Mortalität eingesetzt werden (48). Dieses Protein könnte Inflammation und kardiale Fibrose widerspiegeln, jedoch wird es zu sehr von einer renalen Dysfunktion beeinträchtigt und hat deshalb in der Diagnostik des CRS einen niedrigen Stellenwert (59).

### **3.7.1.2 Kardiale Bildgebung**

Bei den bildgebenden Methoden in der Diagnostik der Herzinsuffizienz stellt die transthorakale Echokardiographie (TTE) das am meisten verfügbare und nichtinvasive Untersuchungsverfahren dar, um die Dimensionen der Herzkammern zu erheben und die Ventrikelfunktion zu ermitteln. Mit Hilfe der TTE kann die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhoben werden, wodurch die Unterscheidung zwischen Herzinsuffizienz mit reduzierter (HF<sub>r</sub>EF), mit mäßiggradig reduzierte (HF<sub>mr</sub>EF) und jener mit erhaltener (preserved) Ejektionsfraktion (HF<sub>p</sub>EF) vorgenommen werden kann. Mittels dieser Untersuchungsmethode können in kurzer Zeit Wandbewegungsstörungen, Klappenerkrankungen und ein Perikarderguss identifiziert werden. Viele hämodynamische Parameter können durch Einsatz des Doppler-Verfahrens erhoben werden, dazu zählen z.B.

Volumen und Druck des linken Atriums, der linksventrikuläre Füllungsdruck und der systolische Pulmonalarterien-Druck (60). Außerdem kann die Morphologie erhoben werden und z.B. eine linksventrikuläre Hypertrophie, Klappenstenosen oder -insuffizienzen, Aortenaneurysmen und auch Dissektionen sind durch die Echokardiographie diagnostizierbar. Vor allem im Hinblick auf das CRS ist die Evaluierung der Füllung der Vena Cava inferior zur Einschätzung des Volumenstatus essenziell (22). Die Bildgebung der Echokardiographie kann jedoch aufgrund von unzureichenden Schallfenstern, schlechten Dopplersignalen und den Abweichungen je nach Anwenderin und Anwender limitiert sein (60). Nicht nur für die Diagnostik ist die Echokardiographie wesentlich, sondern sie bietet auch prognostische Marker. In einer retrospektiven Studie wurde erhoben, dass eine verminderte linksventrikulärer Ejektionsfraktion, ein erhöhter pulmonalarterieller Druck und ein vergrößerter rechter Ventrikel unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung des kardio-renalen Syndroms darstellen.

Die CT-Koronarangiographie ist die am weitesten verbreitete nichtinvasive Bildgebung für die Erhebung der KHK. Die CT-Angiographie mit zusätzlicher Perfusionsbildgebung erlaubt eine Charakterisierung von Atherosklerose in Relation zur myokardialen Ischämie. Jedoch benötigen viele CT-Techniken den Einsatz von iodhaltigem Kontrastmittel, was mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Kontrastmittelinduzierten AKI bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einhergeht (60).

Nuklearmedizinische bildgebende Verfahren erlauben es die myokardiale Perfusion im Rahmen einer ischämischen Herzkrankheit zu evaluieren. Die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) wird für die Diagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Patientinnen und Patienten, die an einer CKD leiden, eingesetzt. Eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) ermöglicht die Messung des absoluten myokardialen Blutflusses und hat einen höheren prognostischen Wert als die SPECT bei vorliegender oder vermuteter koronarer Herzkrankheit. Diese Untersuchungsmethoden sind jedoch mit hohen Kosten, eingeschränkter visueller Beurteilbarkeit und geringerer räumlicher Auflösung als CT und Magnetresonanztomographie (MRT) verbunden.

Eine kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) stellt den Goldstandard für eine genaue Erhebung von Ventrikelfunktion, der ventrikulären Masse und Geometrie, der Herzklappen, der Myokardstruktur, der Darstellung myokardialer Narben und der Erhebung der rechtsventrikulären Geometrie und Funktion dar (22). Mithilfe des Kontrastmittels Gadolinium können die myokardiale Perfusion, sowie Fibrose und Infiltration des Myokards erhoben und quantifiziert werden. Jedoch ist die Applikation von gadoliniumhaltigem

Kontrastmittel bei Patientinnen und Patienten mit CRS mit einer eGFR unter 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> limitiert, da das Risiko der Entstehung einer nephrogenen systemischen Fibrose besteht (60). In der Abbildung 6 ist ein kurzer Überblick zur Diagnostik der Herzinsuffizienz gegeben.

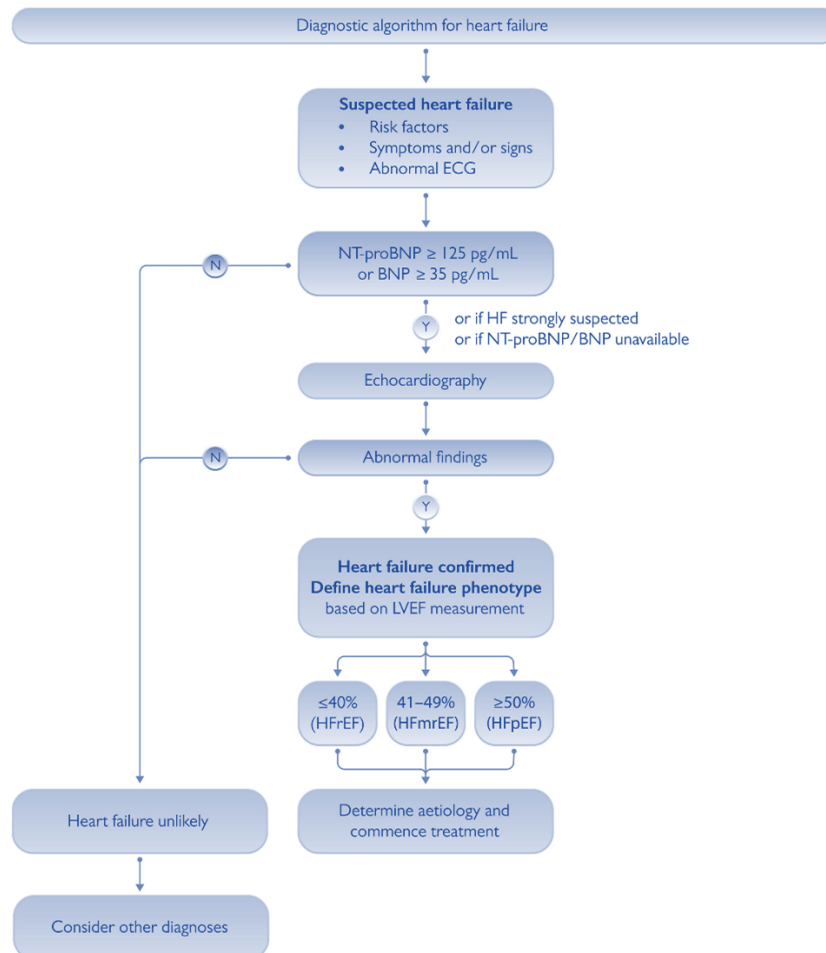


Abbildung 6: Diagnostik der Herzinsuffizienz (7)

### 3.7.2 Diagnostik der Niereninsuffizienz

Im Rahmen einer genauen Anamnese mit Schwerpunkt auf die Einnahme nephrotoxischer Medikamente, einer physikalischen Untersuchung, einer Volumenstatus-Erhebung, einer Urinanalyse und -mikroskopie kann die zugrundeliegende ursächliche Erkrankung der Niereninsuffizienz diagnostiziert werden. Eine Urin Albumin-Kreatinin-Ratio kann erhoben werden, um das Vorhandensein bzw. die Schwere einer CKD festzustellen (61). Traditionell wird mithilfe der GFR die Nierenfunktion quantifiziert und zur Berechnung dieser ist wird

die Kreatinin-Konzentration benötigt (22). In der Abbildung 7 sind die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz dargestellt.

				Persistent albuminuria categories, description, and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR categories, description, and range (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Abbildung 7: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (50)

Eine akute Nierenschädigung wird definiert als eine plötzliche Nierenfunktionseinschränkung oder Nierenschädigung, die innerhalb von Stunden bis Tagen erfolgt (62). Eine CKD wird definiert als eine persistierende reduzierte eGFR unter 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> oder als das Vorhandensein von mindestens einem Marker für eine Nierenschädigung über mehr als drei Monate (63). Die genaue Einteilung und Definitionen der Nierenfunktionseinschränkungen sind in der unten angeführten Tabelle 3 zu entnehmen. Im Folgenden werden eine Auswahl an Biomarkern und bildgebenden Methoden zur Diagnosesicherung der Niereninsuffizienz dargestellt.

	AKI	AKD	CKD	NKD*
<b>Duration</b>	Within 7 days	<3 months	>3 months	
<b>Functional Criteria</b>	Increase in SCr by ≥50% within 7 days, OR Increase in SCr by ≥0.3mg/dL (26.5µmol/L) within 2 days, OR Oliguria for ≥4 hours	AKI, OR GFR<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> , OR Decrease in GFR by ≥35% times baseline, OR Increase in SCr by ≥50% times baseline	GFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	GFR ≥60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
<b>Structural Criteria</b>	Not defined	Marker of kidney damage (albuminuria, hematuria, or pyuria are most common)	Marker of kidney damage (albuminuria is most common)	No marker of kidney damage
AKI, acute kidney injury; AKD, acute kidney diseases and disorders; CKD, chronic kidney disease; NKD, no kidney disease. *NKD implies no functional or structural criteria according to the definitions for AKI, AKD, or CKD. Clinical judgment required for individual patient decision making.				

Tabelle 2: Definitionen von AKD, AKI und CKD (64)

### 3.7.2.1 Renale Biomarker

Biomarker können für die frühzeitige Diagnostik einer renalen Schädigung und zur Bestimmung der Typen des CRS von Vorteil sein (22). Man kann zwischen Biomarkern, welche die glomeruläre Funktion und jenen, welche die tubuläre Funktion abbilden, unterscheiden. Marker der glomerulären Funktion wären Kreatinin, Albumin, Harnstoff und Cystatin-C (CysC). Am häufigsten kommt in der Praxis als endogener Biomarker der glomerulären Filtration das Kreatinin zum Einsatz, da mit diesem die GFR berechnet wird. Der berechnete Wert wird aber verfälscht, da die Tubuli das Kreatinin sekretieren, wodurch der Wert der glomerulären Filtration nicht exakt dargestellt wird (15). Die Kreatinin-Konzentration ist außerdem individuell sehr unterschiedlich und hängt von Faktoren wie Alter, Geschlecht und der Muskelmasse ab. Ein weiterer Biomarker wäre Albumin, das ausgelöst durch eine endotheliale Dysfunktion, einen erhöhten glomerulären Druck und Inflammation, welche in Folge die glomeruläre Membran schädigen, ausgeschieden wird. Dieses Protein ist auch für prognostische Aussagen relevant, da es mit einem erhöhten Risiko für einen kardiovaskulären Tod vergesellschaftet ist.

Cystatin-C ist in fast allen Geweben und Flüssigkeiten im Körper vorhanden (22). Es wird frei durch den Glomerulus filtriert, nahezu komplett reabsorbiert und nicht durch den renalen Tubulus sezerniert. Im Rahmen einer akuten und chronischen Herzinsuffizienz ist das Serum- oder Urin-CysC unabhängig von Kreatinin und GFR-Werten mit einer 2 bis 3-fach erhöhten Mortalität assoziiert (4). Das Urin-CysC ist außerdem ein Marker für Schädigungen im proximalen Tubulus (22). Im Vergleich zum Serumkreatinin ist das CysC nicht von der Muskelmassen, jedoch wie das Kreatinin auch vom Volumenstatus im Körper abhängig (4). Es hat weniger Limitationen im Vergleich zu Kreatinin, ist jedoch in der Verwendung zur Bestimmung der GFR zu teuer für den klinischen Gebrauch (22).

Zu den Markern der tubulären Funktion, an welchen aktuell geforscht wird, zählen unter vielen anderen, kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) und liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP). KIM-1 stellt einen Indikator im Plasma und Urin zur Einschätzung der Schädigung der proximalen Tubuli dar und ist im Falle von ischämischer oder toxischer Schädigung der Nieren erhöht (15). Eine Erhöhung der Konzentration dieses Biomarkers im Urin gibt Aufschluss über das Vorhandensein einer ischämischen AKI im Vergleich zu Nierenfunktionseinschränkungen anderer Ursachen (65). NGAL, ein Protein, das in den neutrophilen Granula vorkommt und vom renalen tubulären Epithelium und Myokardzellen bei Vorhandensein von Inflammation

gebildet wird, hat diagnostischen und prognostischen Wert bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz (58). NGAL stellt außerdem einen sensitiven und spezifischen Marker dar, um eine AKI früh zu diagnostizieren. Außerdem sind Erhöhungen des Urin- und Serum-NGAL prädiktiv für eine Nierenersatztherapie und Mortalität. Diese Tatsachen machen diesen Biomarker zu einem wichtigen Werkzeug in der frühen Erkennung einer AKI und das schon bevor klinische Auffälligkeiten der Erkrankung sichtbar sind (65). Jedoch ist NGAL noch nicht im klinischen Alltag etabliert (66).

Limitationen dieser Biomarker wären die Abhängigkeit von der Filtrationsrate, das bedeutet, dass bei niedriger Filtrationsrate, deren Wert nicht akkurat dargestellt werden kann (58). Die vorhandenen Biomarker weisen alle Stärken sowie Schwächen auf und es erscheint als sinnvoll, dass eine Kombination an Biomarkern genutzt wird, um Informationen für die Diagnose, Therapie und Prognose des kardio-renalen Syndroms bereitzustellen (59).

### **3.7.2.2 Renale Bildgebung**

Mithilfe des renalen Ultraschalls kann routinemäßig die renale Morphologie, wie auch die Größe der Nieren, die kortikomedulläre Differenzierung und eine mögliche Obstruktion der ableitenden Harnwege erhoben werden (60). Im Hinblick auf das CRS kann der Ultraschall normale bis erweiterte renale Dimensionen mit einer erhaltenen Cortex-Medulla-Ratio zeigen. Bei Anwendung des Farb-Dopplers zeigt sich unter Umständen ein regulärer renaler Blutfluss, oft assoziiert mit einem erhöhten Resistance-Index (22, 60). Der Resistance-Index wird in den Segment- und Interlobararterien der Nieren gemessen. Berechnet wird er indem die systolische Spitzengeschwindigkeit minus der enddiastolischen Geschwindigkeit durch die systolische Spitzengeschwindigkeit geteilt wird. Bei gesunden Erwachsenen liegen normale Werte des Index bei etwa 0,6, während ein Wert von 0,7 oder höher als nicht normal gilt. Im Vergleich zur GFR spielt der renale Resistance-Index eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Nierenfunktion und der Prognose der Betroffenen (32, 67). Ein erhöhter Resistance-Index ist bei vielen Nierenerkrankungen mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Mithilfe des Ultraschalls lässt sich aber nicht auf eine zugrundeliegende Ursache der renalen Erkrankung schließen und Inflammation und Fibrose können nicht durch die Echogenität unterschieden werden (22, 60). Der renale Venenfluss stellt einen der Marker zum Nachweis einer rechtsseitigen Stauung dar, was essenziell für das Management des kardio-renalen Syndroms ist. Ein diskontinuierliches Muster des intrarenalen Venenflusses ist assoziiert mit einem erhöhten rechtsatrialen Druck und beschreibt einen unabhängigen

prognostischen Wert bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht-ischämischen Herzinsuffizienz (60). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass mithilfe einer Ultraschall-gestützten kombinierten Erhebung der Vena Cava inferior, Vena hepatica und der Portalvene auf das Ausmaß der venösen Stauung geschlossen werden kann, womit auch im Rahmen der Therapie die Entscheidung zur Flüssigkeitsentfernung erleichtert werden kann (68).

Mithilfe des CTs und nuklearmedizinischer Verfahren können die renale Morphologie und Funktion erhoben werden. Jedoch ist die Nutzung des CT aufgrund der Notwendigkeit des Einsatzes eines Kontrastmittels bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oft kontraindiziert. Hierbei würde das Dual-Energy-CT Abhilfe schaffen, denn bei dieser Untersuchungsmethode kann das renale Gewebe ohne Kontrastmittel dargestellt werden. Nukleartechnische Untersuchungsmodalitäten, wie die renale Szintigraphie, SPECT und PET können zur Evaluierung der GFR und der renalen Perfusion genutzt werden, jedoch sind diese aufgrund der Strahlenbelastung nicht ideal für regelmäßige Untersuchungen geeignet.

Eine MRT-Untersuchung der Nieren kann genutzt werden, um das gesamte Nierenvolumen mit höherer Genauigkeit als mit Hilfe des Ultraschalls zu ermitteln. Zurzeit liegt der Fokus aktueller Forschungen auf der Applikation von Sequenzen, die funktionelle und mikrostrukturelle Informationen ohne die Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium liefern. Eine Untersuchungsmethode wäre z.B. die ASL (arterial spin labeling), welche die Quantifizierung der kortikalen und medullären renalen Perfusion ermöglichen kann (60). Die funktionelle Magnetresonanztomographie gewinnt immer mehr an Interesse, da dadurch frühe Änderungen der AKI erkannt werden können und auch eine Vorhersage über die Progression einer CKD gemacht werden kann. Zum Beispiel wurde bei einer Studie beobachtet, dass die vom Sauerstoffgehalt abhängige MR-Bildgebung der Nieren von Mäusen mit einem Myokardinfarkt ergab, dass  $R2^*$  in der Niere nach dem Myokardinfarkt anstieg und die Reaktion bei einem größeren Infarkt stärker war, wie dies auch beim Typ 1 des CRS auftritt. Zusätzlich wurde in der Studie die renale Schädigung durch die Verwendung des Biomarkers KIM-1 bewiesen. Funktionelle bildgebende Methoden könnten eine zunehmende Rolle bei der Bewertung von Veränderungen im primär und sekundär geschädigten Organ im Falle von Erkrankungen, wie dem kardio-renalen Syndrom, übernehmen (22).

### **3.7.2.3 Externe und implantierbare Devices**

Um den Flüssigkeitsstatus im Körper zu erheben, kann die Bioimpedanz-Vektoranalyse angewendet werden. Es werden hierbei Elektroden am Handgelenk und am ipsilateralen Knöchel angelegt und anschließend 50 kHz Strom appliziert. Die gemessenen Längen der Vektoren spiegeln dann graphisch den Flüssigkeitshaushalt im Körper wider. Kürzere Vektoren entsprechen einer Flüssigkeitsüberladung und längere einem reduzierten Volumen (58). Zusammen mit dem Biomarker BNP lässt sich mit dieser Methode der Entlassungszeitpunkt von Patientinnen und Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz steuern, sowie eine durch eine hochdosierte Diuretika-Therapie induzierte AKI bei HI-Patientinnen und -Patienten vermeiden (18). Die im Rahmen des kardio-renalen Syndroms entstehende Volumenüberlastung führt zu einem Zustand der systemischen Stauung mit einem erhöhten IAP. Dieser kann mithilfe eines Harnblasenkatheters gemessen werden. Bei Nutzung dieser Untersuchungsmethode kann die Entscheidungsfindung zur Therapie erleichtert werden, welche die abdominelle Stauung verbessern kann (58). Implantierbare Geräte zur Flüssigkeitsmessung wurden im Setting des kardio-renalen Syndroms noch nicht ausreichend getestet, um eingesetzt zu werden. Bei einer Untersuchung eines Geräts, das die intrathorakale Impedanz misst, zeigte sich, dass die Prognose der Herzinsuffizienz verbessert werden konnte, jedoch war nur ein kleiner Effekt auf die Anzahl der Hospitalisierungen möglich. Ein Pulmonalarterienkatheter wird nicht mehr verwendet, da er im Falle einer dekompensierten Herzinsuffizienz keinen Vorteil bezogen auf die Mortalität oder Rehospitalisierungsrate gebracht hat (18). Trotzdem kann diese Methode bei schwierigeren Fällen eingesetzt werden, um eine subklinische Stauung zu identifizieren und zu behandeln (58).

### ***3.8 Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Prognose der Herzinsuffizienz***

In einer Studie, die die Kohorten der „Framingham Heart Study“ und der „Cardiovascular Health Study“ kombinierte, lag die Mortalitätsrate bei Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten fünf Jahre nach Diagnosestellung bei 67% (69). Die Verbesserung der Prognose ist vor allem auf die Therapiemaßnahmen der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zurückzuführen. Dabei haben Frauen, obwohl sie seltener eine evidenzbasierte Therapie erhalten, eine bessere Prognose (7). Die tatsächliche Todesursache

bei Patientinnen und Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, ist in ca. 66% kardiovaskulärer Natur(70). Die chronische Nierenfunktionsstörung stellt im Falle des gleichzeitigen Vorliegens einer Herzinsuffizienz die prognostisch wichtigste Komorbidität dar und ungefähr die Hälfte der Betroffenen einer Herzinsuffizienz leidet an einer koexistenten CKD (71). Die CKD ist bezüglich der Vorhersagewahrscheinlichkeit auf die Mortalität im Vergleich zum Grad der Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion der bedeutsamere Prognosefaktor der chronischen Herzinsuffizienz (72). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei jenen Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten, bei welchen eine rapide Verschlechterung der Nierenfunktion (eGFR > 15mL/min/Jahr) vorlag, eine signifikante Erhöhung der Mortalität im Vergleich zu jenen mit einer minimalen Einschränkung (eGFR-Reduktion < 5mL/min/Jahr) der Nierenfunktion bestand (3). Außerdem leidet ein signifikanter Teil der Betroffenen einer Herzinsuffizienz an einer AKI, was wiederum ein ungünstiges Outcome für die Betroffenen mit sich bringt (73).

Ein weiterer Faktor, der zur hohen Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen als führende Todesursache im Falle einer Nierenfunktionseinschränkung beiträgt, ist die höhere Wahrscheinlichkeit an weiteren Komorbiditäten zu leiden. Besonders häufig handelt es sich hierbei um Hypertension, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Atherosklerose und um einen erhöhten Grad an Inflammation im Körper (74).

Jene Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine Dialyse benötigen, haben eine sehr schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 13% (73). Anzumerken wäre, dass obwohl Patientinnen und Patienten mit einer ESKD eine Hochrisikogruppe darstellen, bei sehr vielen Studien zur Therapie der Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden, was sich in dem Mangel an Daten zur Therapie dieser Kohorte widerspiegelt (71).

In den letzten Jahren konnte die Serum-Harnsäure als eine Determinante für das kardiovaskuläre Risiko an Interesse gewinnen. Epidemiologische und klinische Daten zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit Hyperurikämie ein erhöhtes Risiko für kardiale und renale Schäden aufweisen. Außerdem sagt eine Hyperurikämie bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz ein schlechteres Outcome hervor. Zukünftige randomisierte kontrollierte Studien sind nötig, um potentielle Vorteile einer Senkung der Harnsäure zu prüfen (74). Die vorhandene Literatur bestätigt jedoch, dass bei vorliegender Hyperurikämie und chronischer Nierenfunktionseinschränkung die Prognose der Herzinsuffizienz schlechter ist (75).

Nicht nur die Funktion des Herzens, sondern auch die therapeutischen Maßnahmen der Herzinsuffizienz sind von der renalen Funktion abhängig (3). Problematisch in der Therapie der Herzinsuffizienz kann die Einschränkung in der Medikation aufgrund einer reduzierten Nierenfunktion sein, denn manche Medikamente sind bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert oder nur mit Vorsicht einzusetzen. Das kann dazu führen, dass eine auf lange Sicht vorteilhafte Behandlung vorenthalten wird. Bei diesen Fällen wäre ein individuelles Herangehen sinnvoll, indem Risiko und Nutzen in Anbetracht auf Reaktionen und Verträglichkeit der Medikamente in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden. Im Rahmen der Therapie einer akuten Herzinsuffizienz wird eine sich verschlechternde Nierenfunktion häufig beobachtet. Unter Umständen tritt bei manchen Patientinnen und Patienten eine persistierende Verschlechterung der renalen Funktion auf. Bei anderen verbessert sich die Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes unter adäquater Therapie wieder, wobei es sich in diesem Falle um eine transiente Form einer Verschlechterung der Nierenfunktion handelt. Die Nierenfunktion stabilisiert sich zumeist nach einigen Wochen wieder. In einer Analyse ergab sich, dass das Medikament Enalapril einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die Mortalität bei einer Abnahme der eGFR um 15% und einen Schutz vor einer mit Herzinsuffizienz zusammenhängenden Hospitalisierung bei einer Abnahme der eGRF von bis zu 40% bietet (3). Eine andere Studie zeigte, dass eine Reduktion der Nierenfunktion während der Therapie einer akuten Herzinsuffizienz mit einem besseren Outcome assoziiert ist, solange der NT-proBNP Spiegel auch niedriger wird (76).

Allgemein führt eine Verbesserung der kardialen Funktion dazu, dass die Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz erhalten oder sogar verbessert wird. In einer Datenuntersuchung konnte festgestellt werden, dass sich bei Einsatz eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD) die Nierenfunktion bei jenen mit moderater bis schwerer Nierenfunktion verbesserte. Die Besserung trat hierbei innerhalb eines Monats ein und hielt bis zu zwei Jahre an. Auch anhand von Daten zum Einsatz der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) wurde eine Steigerung der eGFR und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei Patientinnen und Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung beobachtet (3).

Schlussendlich ist hervorzuheben, dass obwohl erhebliche Fortschritte in der Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen, die Raten an Morbidität und Mortalität noch hoch bleiben (77). Obwohl sich die altersangepasste Inzidenz stabilisiert und abzunehmen beginnt, bleibt die Erkrankung ein großes Gesundheitsproblem, da aufgrund der wachsenden, immer älter

werdenden Population und der Zunahme der Prävalenz an Komorbiditäten die Anzahl an Personen mit Herzinsuffizienz weiter zunimmt (7, 70). Wenn noch eine CKD als Komorbidität vorliegt, trägt das dazu bei, dass vermehrt ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse auftreten (77).

## 4 Therapie des kardio-renalen Syndroms

Für die Behandlung des kardio-renalen Syndroms sind aktuell keine Guidelines und noch nicht genügend hochqualitative evidenzbasierte Studien vorhanden. Folgernd sind die Möglichkeiten der Intervention von der Therapie der Herzinsuffizienz und der Niereninsuffizienz abgeleitet, die im Anschluss erörtert werden (78). Abschließend wird noch speziell auf die vorhandenen Möglichkeiten der Behandlung der fünf Typen des kardio-renalen Syndroms eingegangen.

### 4.1 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

In der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wird, sofern möglich, die kausale Ursache der Erkrankung behandelt und die Risikofaktoren reduziert bzw. therapiert. Dazu zählen die Revaskularisation im Falle einer koronaren Herzkrankheit, die Therapie von Myokarditiden oder Kardiomyopathien, wie auch von zugrundeliegenden Herzrhythmusstörung und die Behandlung eines Vitiums oder einer Perikarditis. Im Falle einer Überwässerung erfolgt eine Begrenzung der Flüssigkeitszufuhr und eine tägliche Gewichtskontrolle ist indiziert, um eine Überwässerung frühestmöglich zu erkennen. Eine Hypokaliämie sollte vermieden werden, da es ansonsten zu Rhythmusstörungen kommen kann (26). Die Patientinnen und Patienten sollen auch eine Beratung in Bezug auf Bewegungsmangel, Übergewicht, Rauchen und Alkoholabusus erhalten (7). In Abbildung 8 sind die Therapieoptionen zusammengefasst.

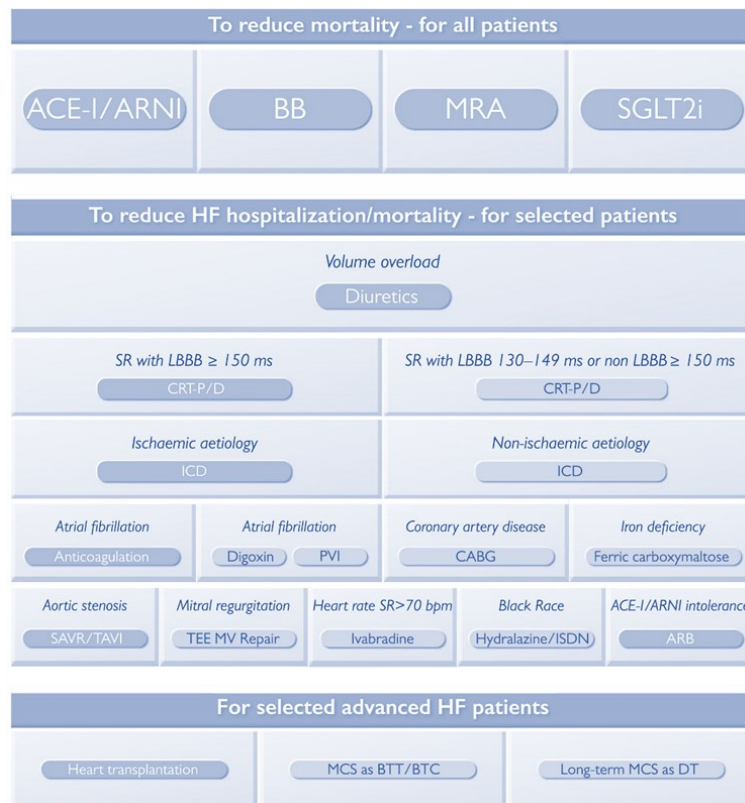


Abbildung 8: Management der Herzinsuffizienz (7)

#### 4.1.1 Medikamentöse Therapie der HFrEF

In einer Metaanalyse zur Pharmakotherapie der HFrEF stellte sich als die wirksamste Therapieoption die Kombination eines Angiotensin-Rezeptor-Blocker-Nepriylisin-Inhibitors (ARNI) mit einem Betablocker, einem Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und einem SGLT2-Inhibitor heraus. Analysen eines multizentrischen Herzinsuffizienz-Registers ergaben, dass diese Therapie die Lebenserwartung eines 50-Jährigen um ca. acht Jahre und eines 70-Jährigen um fünf Jahre verlängern kann (79).

Die medikamentöse Therapie sollte in der Behandlung der HFrEF vor dem Einsatz nicht-pharmakologischer Interventionen eingesetzt werden (7). Vor allem Wirkstoffe zur Inhibierung des RAAS spielen eine große Rolle in der Therapie der Herzinsuffizienz. Dazu zählen die Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) und die Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB). Weitere Wirkstoffe, wie der ARNI, die MRA und die Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren) sind Teil der Standardtherapie. Jene Medikamente sollten in Bereiche aufdosiert werden, die auch in klinischen Studien eingesetzt wurden bzw. soweit es für Patientinnen und Patienten tolerabel ist (7). In der Tabelle 4 sind ausgewählte Wirkstoffe und ihre Dosierungen für die Behandlung der

Herzinsuffizienz angeführt, deren Einsatz und Wirkung weiter unten genauer ausgeführt werden.

		<b>Startdosis</b>	<b>Zieldosis</b>
<b>ACE-Hemmer</b>	Captopril	6,25 mg 3x tgl.	50 mg 3x tgl.
	Enalapril	2,5 mg 2x tgl.	10 – 20 mg 2x tgl.
	Lisinopril	2,5 – 5 mg 1x tgl.	20 – 35 mg 1x tgl.
	Ramipril	2,5 mg 2x tgl.	5 mg 2x tgl.
<b>ARB</b>	Candesartan	4 mg 1x tgl.	32 mg 1x tgl.
	Losartan	50 mg 1x tgl.	150 mg 1x tgl.
	Valsartan	40 mg 2x tgl.	160 mg 2x tgl.
<b>ARNI</b>	Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x tgl.	97/103 mg 2x tgl.
<b>Betablocker</b>	Bisoprolol	1,25 mg 1x tgl.	10 mg 1x tgl.
	Carvedilol	3,125 mg 2x tgl.	25 mg 2x tgl.
	Metoprolol succinate	12,5 – 25 mg 1x tgl.	200 mg 1x tgl.
	Nebivolol	1,25 mg 1x tgl.	10 mg 1x tgl.
<b>MRA</b>	Eplerenon	25 mg 1x tgl.	50 mg 1x tgl.
	Spironolacton	25 mg 1x tgl.	50 mg 1x tgl.
<b>SGLT2-Inhibitoren</b>	Dapagliflozin	10 mg 1x tgl.	10 mg 1x tgl.
	Empagliflozin	10 mg 1x tgl.	10 mg 1x tgl.
<b>Andere Wirkstoffe</b>	Ivabradin	5 mg 2x tgl.	7,5 mg 2x tgl.
	Vericiguat	2,5 mg 1x tgl.	10 mg 1x tgl.

*Tabelle 3: Ausgewählte Wirkstoffe und Dosierungen der Medikamente (7)*

#### **4.1.1.1 RAAS-Inhibitoren**

Der erste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe wäre der ACE-Hemmer. Eine umfassende Metaanalyse, die verschiedene Studien zum Einsatz unterschiedlicher ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten enthielt, ergab eine Senkung der Gesamtmortalität um 23% und eine Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund der Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse wurden in verschiedenen Subgruppen basierend auf Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium und Ätiologie der Herzinsuffizienz beobachtet (80). Der Wirkmechanismus der ACE-Hemmer besteht in der Blockierung der Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II (81). Der Einsatz dieser Wirkstoffgruppe ist ab dem NYHA-Stadium I empfohlen (26).

Ein anderer Vertreter der RAAS-Inhibitoren ist der ARB. Die Reduktion der Morbidität und Mortalität erfolgt durch den Einsatz dieses Medikaments in ähnlichem Ausmaß wie mit dem ACE-Hemmer (82). In einer Studie wurde die Wirksamkeit von Candesartan bei Patientinnen und Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertrugen, untersucht. Es stellte sich heraus, dass die kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierungen aufgrund der

Herzinsuffizienz sanken. Die ARB wirken, indem sie die Interaktion von Angiotensin II mit dem AT1-Rezeptor verhindern (80). Die Angiotensin-Rezeptor-Blocker werden im Rahmen einer Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen von ACE-Hemmern eingesetzt. Es muss darauf geachtet werden, dass sie nicht mit den ACE-Hemmern kombiniert werden, da sonst eine erhöhte Gefahr des Entstehens von Nebenwirkungen gegeben ist (26).

#### **4.1.1.2 Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren**

In der „PARADIGM-HF“-Studie zeigte sich beim Einsatz des ARNI eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, der HI-Hospitalisierungen, wie auch eine signifikante Verringerung des plötzlichen Herztodes um 20% und der Gesamtmortalität um 16% (80, 83). Obwohl aktuelle Guidelines noch als First-line-Therapie die Gabe eines ACE-Hemmers bzw. eines ARB vorgeben, schneidet der ARNI in einer Metaanalyse in Bezug auf die Reduktion der Gesamtmortalitätsrate besser ab, was das Vorgehen unterstützt, in der Therapie der chronischen HFrEF mit diesem Wirkstoff zu beginnen (79). Dieses Präparat besteht aus den Wirkstoffen Valsartan und dem Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril. Wenn Nepriylisin gehemmt wird, wird der Abbau von unterschiedlichsten vasoaktiven Peptidhormonen, wie z.B. BNP und auch Angiotensin II gehemmt. Dadurch kommt es zu einer Natriurese, Diurese und Vasodilatation. Die Kombination mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Valsartan) ist nötig, da sonst die Steigerung des Angiotensin II die positiven Effekte wieder aufhebt. Eingesetzt wird der ARNI ab dem NYHA-Stadium II (26). Im Falle des Umstiegs von einem ACE-Hemmern auf den ARNI, sollte eine Ausschwemmungsphase von mindestens 36 Stunden erfolgen, damit das Risiko von Angioödemem minimiert wird (7).

#### **4.1.1.3 Betablocker**

Randomisierte kontrollierte Studien haben die vorteilhaften Effekte der Betablocker auf die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität und die mit Herzinsuffizienz assoziierten Hospitalisierungen nachgewiesen (84). BB haben die Eigenschaft die neurohumoralen Effekte des SNS umzukehren (85). Leider werden diese Medikamente aktuell nicht ausreichend eingesetzt, denn es besteht die falsche Annahme, dass Hypotension und Bradykardie den hämodynamischen Zustand der Patientinnen und Patienten weiter

verschlechtern könnten. Andererseits werden Betablocker aufgrund des Vorhandenseins von Komorbiditäten wie zB Asthma bronchiale, die fälschlicherweise als absolute Kontraindikationen angesehen werden, oft nicht eingesetzt (85). Sie sollten bei klinisch stabilen und eurolämischen Patientinnen und Patienten ab dem NYHA-Stadium I in einer niedrigen Dosierung eingeleitet werden und schrittweise auf die maximal tolerierbare Dosis aufdosiert werden (7, 26).

#### **4.1.1.4 Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten**

Die „RALES“-Studie zeigte bei Einsatz von Spironolacton bei HI-Patientinnen und Patienten eine Reduktion der Gesamtmortalität um 30%, eine Verringerung des Risikos eines Todes aufgrund kardiovaskulärer Ursachen um 32% und eine Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund der Herzinsuffizienz um 30% (86, 87). Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten blockieren die Rezeptoren, die Aldosteron binden und in unterschiedlichem Maße auch andere Steroidhormonrezeptoren und werden ab dem NYHA-Stadium II eingesetzt (26). Der neue nichtsteroidale selektive MRA Finerenon führt zu besseren kardiovaskulären Outcomes und verlangsamt die Progression der Niereninsuffizienz bei CKD-Patientinnen und -Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (88, 89).

#### **4.1.1.5 SGLT2-Inhibitoren**

In der „DAPA-HF“-Studie stellte sich heraus, dass beim Einsatz von Dapagliflozin als Zusatz zur optimalen medizinischen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF eine signifikante Reduktion der Verschlechterung der Herzinsuffizienz und des kardiovaskulären Todes erfolgte. Außerdem wurde eine Senkung der Gesamtmortalitätsrate, eine Linderung der Symptome und eine Besserung der Lebensqualität beobachtet. In der „EMPEROR-Reduced“-Studie konnten beim Einsatz von Empagliflozin ähnliche Ergebnisse beobachtet werden (7, 90, 91).

Die Wirkung der SGLT2-Inhibitoren besteht in der Blockade des SGLT2-Transporters, was die renale Ausscheidung von Glukose und Natrium erhöht, indem deren Reabsorption in den proximalen Tubuli verhindert wird (57). Diese Wirkstoffklasse wird zusätzlich zu ACE-

Hemmern/ARNI, einem Betablocker, und einem MRA (7) bei HFrEF ab dem NYHA-Stadium II eingesetzt (26).

#### **4.1.1.6 Ivabradin**

Dieses Präparat kann die kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierungen aufgrund der Herzinsuffizienz als Zusatz zur Standardtherapie reduzieren (92). Bevor eine Therapie mit Ivabradin erfolgt, sollten die Betablocker je nach Empfehlung in den Guidelines bzw. bis zur maximalen Toleranz aufdosiert werden. Bei Ivabradin handelt es sich um einen If-Kanal Inhibitor, der zu einer Senkung der Herzfrequenz beiträgt (7). Indiziert ist es bei HFrEF in den NYHA-Stadien II-IV, einem Sinusrhythmus  $\geq 70$ /min unter einer maximal verträglichen Dosis der Basistherapie oder bei Kontraindikation von Betablockern (92).

#### **4.1.1.7 Diuretika**

Obwohl Diuretika in der Therapie der Herzinsuffizienz häufig eingesetzt werden, konnte in Studien kein Vorteil in Bezug auf die Kurz- oder Langzeitmortalität bzw. Rehospitalisierungsrate gezeigt werden (20). Schleifendiuretika sind empfohlen, um Zeichen und/oder Symptome, die sich aufgrund einer Stauung äußern, zu reduzieren (7). Sie führen zu einer Natriurese und Volumenausscheidung durch die Inhibierung des Na-K-2Cl-Kotransporters, der im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife zu finden ist (78). Schleifendiuretika sorgen dabei für eine intensivere und kürzer andauernde Diurese als Thiaziddiuretika (7).

#### **4.1.1.8 Vericiguat**

In der „VICTORIA“-Studie stellte sich heraus, dass die Inzidenz der kardiovaskulären Mortalität und Hospitalisierungen mit Vericiguat gesenkt werden kann (7, 93). Bei Vericiguat handelt es sich um einen löslichen Guanylatcyclase-Stimulator, (7, 53) der die kardiale Hypertrophie wie auch das Remodeling am Herzen reduzieren kann. Außerdem relaxieren die glatten Muskelzellen in der Wand der Blutgefäße, der vaskuläre Widerstand vermindert sich ebenso wie die Nachlast des Herzens. (53). Die aktuellsten Guidelines

empfehlen den Einsatz von Vericiguat als Zweitlinien-Therapie, wenn Symptome trotz der Erstlinien-Therapie noch vorhanden sind (7).

In der Tabelle 5 sind wichtige Nebenwirkungen der angeführten Medikamente abgebildet.

Therapeutische Klasse	Nebenwirkungen
ACE-Hemmer/ARB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Husten</li> <li>• Hypotonie</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• gastrointestinale Symptome</li> </ul>
ARNI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Husten</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Hyperkaliämie</li> <li>• Hypoglykämie</li> <li>• Nierenversagen</li> <li>• Anämie</li> <li>• Müdigkeit</li> </ul>
Betablocker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradykardie</li> <li>• Hypotension/Hypertension</li> <li>• Hypervolämie</li> <li>• Ödeme</li> <li>• Infektionen der Atem-/Harnwege</li> <li>• Hyperglykämie</li> <li>• Asthma</li> </ul>
MRAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokaliämie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Synkope</li> <li>• linksventrikuläre Insuffizienz</li> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• Hypotonie</li> <li>• Husten</li> <li>• Hautreaktionen</li> <li>• Muskelkrämpfe</li> <li>• Nierenschäden</li> </ul>
SGLT2-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnwegsinfektionen</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Hautreaktionen</li> <li>• Dysurie/Polyurie</li> <li>• erhöhte Kreatininwerte</li> <li>• Gewichtsabnahme</li> </ul>
Löslicher Guanylatcyclase-Rezeptor-Stimulator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Anämie</li> </ul>

*Tabelle 4: Nebenwirkungen der Medikamente (81)*

#### 4.1.2 Nicht-medikamentöse Therapie der HFrEF

Die Therapie mit einem kardial implantierbaren elektronischen Device ist eine essenzielle Therapiemaßnahme für die Behandlung von lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien und einer systolischer Dysfunktion bei Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (94). Außerdem können im Verlauf der Erkrankung Therapieoptionen, wie ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem oder die Herztransplantation erforderlich sein, welche im Folgenden dargestellt werden (88).

##### 4.1.2.1 Kardiale Resynchronisationstherapie

Eine Metaanalyse, die Patientinnen und Patienten mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion untersuchte, zeigte, dass die CRT die Lebensqualität verbessern und eine

Reduktion der Mortalität von 22% erreichen konnte (20). Es handelt sich hierbei um eine Behandlungsmöglichkeit, die einen Schrittmacher verwendet, um die ventrikuläre Funktion zu verbessern und das Risiko einer Mitralklappeninsuffizienz zu reduzieren. Indiziert ist dieses Device in den NYHA-Stadien über II, trotz einer optimalen medikamentösen Therapie. Zudem muss ein verbreiteter QRS-Komplex mit  $\geq 130$  ms bei Linksschenkelblock oder  $\geq 150$  ms bei Nicht-Linksschenkelblock vorliegen (26). In Anbetracht dieser Kriterien sind jedoch nur 20% – 30% der HI-Patientinnen und -Patienten für die CRT geeignet (94).

#### **4.1.2.2 LVAD**

Studien, wie die „MOMENTUM“-Studie zeigten, dass der Überlebensvorteil, der durch einen dauerhaft eingesetzten LVAD bei Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten erreicht wird, immer weiter zunimmt (95, 96). Der Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems kann erwogen werden, um die Lebensqualität zu erhöhen und die Überlebensrate für Patientinnen und Patienten, die nicht in der Lage sind auf ein Spenderherz zu warten oder nicht dafür geeignet sind, zu verbessern (97). Sie können die Funktion des Herzens teilweise oder komplett ersetzen und das am häufigsten genutzte ist das LVAD, welches zur Unterstützung der linksventrikulären Funktion eingesetzt werden kann. Im Falle einer stark eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion kann auch ein biventrikuläres System eingesetzt werden. Komplikationen dieses Systems beinhalten Thrombosen, Blutungen, Infektionen oder Gerätestörungen (98).

#### **4.1.2.3 Herztransplantation**

Die Herztransplantation ist die Behandlung der Wahl bei Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Bei der Selektion der Patientinnen und Patienten ist es essenziell die individuelle Prognose, wie auch Komorbiditäten zu erheben (99). Das 1-Jahres-Überleben nach einer Herztransplantation beträgt  $> 90\%$  mit einem medianen Überleben von 12 Jahren (100). Für die Mortalität kurze Zeit nach der Transplantation sind das Transplantatversagen und eine Dysfunktion multipler Organe verantwortlich (98). Verbesserungen der Immunsuppression, der chirurgischen Methoden und der Nachbehandlung nach Transplantation haben in einer Reduktion der akuten Transplantatabstoßung resultiert (101). Späte Komplikationen, wie Infektionen, Malignität,

Abstoßungsreaktionen und die kardiale Allotransplantat-Vaskulopathie stehen in Zusammenhang mit der Sterblichkeit nach längerer Zeit (98).

#### ***4.2 Therapie der HFmrEF und der HFpEF***

Der Wert der Ejektionsfraktion der HFmrEF liegt zwischen 41% und 49% und der Wert der EF der HFpEF bei über 50% (7). In einer Metaanalyse zu den Studien „EMPEROR-PRESERVED“ und „DELIVER“ konnte gezeigt werden, dass der kardiovaskuläre Tod und Hospitalisierungen mit SGLT2-Inhibitoren bei HI-Patientinnen und -Patienten mit einer EF > 40% gesenkt werden konnte (102, 103). In einer Analyse der Studie „CHAMPION“ konnte indirekt die Effektivität einer aggressiven Diurese bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF unterstützt werden (104). HFmrEF und auch die HFpEF weisen im Vergleich zur HFrEF ein geringeres Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses, jedoch ein gleich oder sogar größeres Risiko eines nicht-kardiovaskulären Ereignisses auf (105). Einige Patientinnen und Patienten mit HFmrEF oder HFpEF leiden an Komorbiditäten wie einer KHK oder Hypertension und werden deshalb mit ACE-Hemmern, wie auch ARB behandelt.

#### ***4.3 Therapie der akuten Herzinsuffizienz***

Betroffene einer akuten Herzinsuffizienz sollen schon vor Einlieferung ins Spital versorgt werden, dazu zählen ein Monitoring der Vitalparameter oder auch die Gabe von Sauerstoff (106).

Im Spital ist das Ziel die Ursache der akuten Herzinsuffizienz zu behandeln. Ein hypertensiver Notfall erfordert eine Blutdrucksenkung. Bradykarde Rhythmusstörungen erfordern evtl. Atropin oder eine Schrittmachertherapie, tachykarde hingegen unter Umständen Antiarrhythmika oder eine Elektrokardioversion. In gewissen Fällen können kardiochirurgische Eingriffe erforderlich sein (26, 106). Die Behandlung wird über den Blutdruck und klinische Zeichen einer Organminderversorgung, Laktat und die zentralvenöse Sättigung gesteuert. Erweiterte Möglichkeiten stellen das Monitoring des HZV und von Gefäßwiderständen über Pulskonturanalyse/transpulmonale Thermodilution oder auch einen Pulmonalarterienkatheter dar (26).

Basierend auf der Stauung (trocken-feucht) und der Hypoperfusion (warm-kalt) können die Therapiemaßnahmen eingeleitet werden (26). Bei feucht-warmem Zustand erfolgt eine

Diuretika-Gabe mittels Furosemid und eine Vasodilatoren-Gabe in Form von Nitroglycerin. Bei der Kombination feucht-kalt wird ein Diuretikum und bei Hypotonie ein Inotropikum, wie z.B. Dobutamin und ggf. Vasopressoren, wie Noradrenalin verabreicht, um einen mittleren arteriellen Druck (MAP) über 65 mmHg zu erreichen. Bei der Kombination trocken-warm wird auf eine Optimierung der Dauertherapie geachtet. Eine vorsichtige Volumengabe und ggf. der Einsatz von Inotropika sind Therapiemaßnahmen im Falle eines trocken-kalt Zustandes (26).

Der Zusatz von Acetazolamid zu Schleifendiuretika kann bei Patientinnen und Patienten mit einer akut dekompensierten HI zu einer erfolgreicherer Entstauung beitragen (88). Die Ultrafiltration kann im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz im Vergleich zur diuretischen Therapie ein größeres Volumen entfernen, verursacht keine Verschlechterung der renalen Funktion und kann das Risiko einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und eine Rehospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz reduzieren (107).

Levosimendan kann auch als Therapieoption der akuten HI erwogen werden. In einer Studie konnte mit dem Wirkstoff in den ersten fünf Tagen eine enorme Verbesserung der Symptomatik erreicht werden, jedoch waren nach 90 Tagen eine höhere Sterberate, erhöhte Raten an Hypotensionen und Arrhythmien zu beobachten. Dieser Wirkstoff stellt einen positiv inotrop wirkenden Calcium-Sensitizer dar, der die Calcium-Sensitivität von kardialen Muskelzellen steigert, was hämodynamische und symptomatische Verbesserungen mit sich bringt. Außerdem hat Levosimendan vasodilatierende Eigenschaften und bewirkt eine Reduktion des zentralvenösen Drucks (78). Ein Therapiealgorithmus zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz ist in Abbildung 9 ersichtlich.

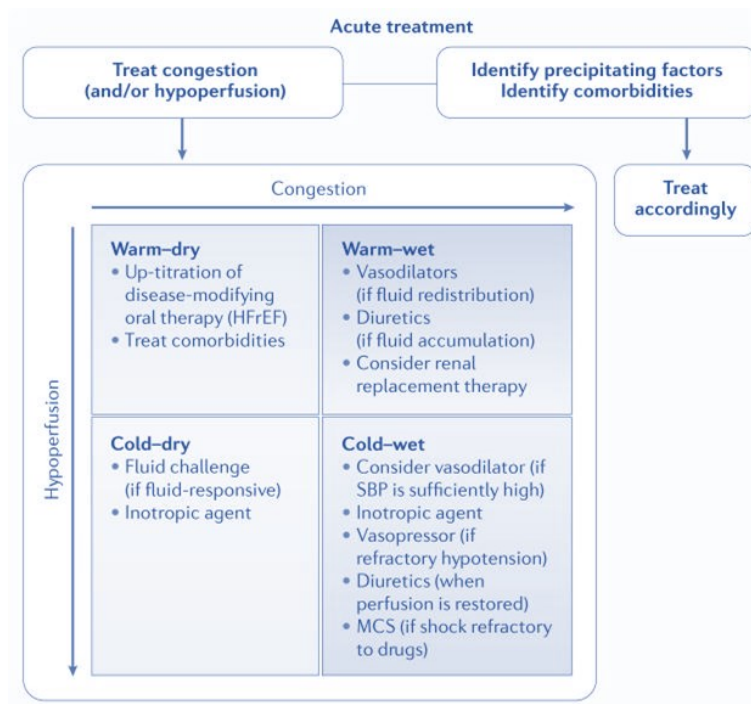


Abbildung 9: Therapie der akuten Herzinsuffizienz (106)

#### 4.4 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz

Beim Management der chronischen Nierenfunktionsstörung soll sofern möglich eine Behandlung der kausalen Erkrankung erfolgen. Wenn dieser Ansatz nicht möglich ist, sollen progressionsverlangsamende Therapiemaßnahmen ergriffen werden und im Rahmen einer fortgeschrittenen Erkrankung kann eine Nierenersatztherapie notwendig sein (26).

##### 4.4.1 Maßnahmen zur Progressionshemmung

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie ist wichtig, um eine Verzögerung der Erkrankung zu erzielen. Blutdruckwerte  $< 140/90$  mmHg sind im Allgemeinen anzustreben und im Falle des Vorliegens einer Albuminurie  $> 300$  mg/d sind die Zielwerte bei  $\leq 130/80$  mmHg. Erste Wahl zur Therapie der Hypertonie sind ACE-Hemmer oder ARB und bei Fortschreiten der Niereninsuffizienz könnte auch eine Kombination eines Thiaziddiuretikums mit einem Schleifendiuretikum erfolgen (26). Eine Reduktion der Proteinurie ist von großer Bedeutung, was durch ACE-Hemmer oder ARB erfolgen kann. Die Eiweißzufuhr ab dem Stadium 3 der CKD sollte bei  $0,8$  g/kg KG/d liegen, um eine Hyperfiltration der restlichen Nephronen zu vermeiden. Eine zu niedrige Proteinzufuhr ist nicht empfohlen, da ansonsten

die Gefahr der Entstehung einer Malnutrition besteht. Eine tägliche Kochsalzzufuhr von 5 – 7,5g NaCl sollte nicht überschritten werden (26).

Cholesterin-Werte  $< 100\text{mg/dl}$  bei einer GFR von 30 – 70 mL/min bzw.  $< 70\text{ mg/dl}$  bei einer GFR von 15 – 30 mL/min sind anzustreben (26). In den Stadien 1 und 2 der CKD ist bei Patientinnen und Patienten über 50 Jahren der Einsatz von Statinen und ab Stadium 3 zusätzlich Ezetimib empfohlen (56). Ein optimales Management des Diabetes mellitus verzögert die Progression der CKD und der HbA1c sollte bei ungefähr 7% liegen (50). Die Behandlung der Hyperurikämie und Hyperkaliämie ist wichtig (26) und eine Nikotinkarenz (50) sowie eine erhöhte physische Aktivität verbessern die Prognose (56).

Die Therapie der metabolischen Azidose kann durch eine alkalisierende Ernährung erfolgen. Ab einem Serumbikarbonat  $< 22\text{ mmol/L}$  wird Natriumbikarbonat eingesetzt. Eine Korrektur der metabolischen Azidose verzögert zusätzlich das Entstehen eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Ein Einsatz der SGLT2-Inhibitoren kann die Progression der CKD verlangsamen und hat einen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität (26). Es sollte ein regelmäßiges Monitoring der Nierenfunktion, Proteinurie, des Blutdrucks und anderer Risikofaktoren erfolgen. Die Evaluierung und Behandlung von mit CKD assoziierten Komplikationen, wie Anämie, CKD-MBD oder infektiösen Krankheiten ist empfohlen (108).

#### **4.4.2 Nierenersatzbehandlung**

Die Nierenersatztherapie hat bei Patientinnen und Patienten mit einer schweren AKI oder einer terminalen Nierenerkrankung die Aufgabe Stoffwechsellendprodukte und überschüssige Flüssigkeit zu entfernen und Elektrolyte auszugleichen (61).

Indikationen zum Dialysebeginn wären das Vorliegen von urämischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, urämische Perikarditis, urämische Enzephalopathie), eine therapierefraktäre Hypertonie, eine Hyperhydratation mit Ödemen, eine Hyperkaliämie, eine renale Azidose oder eine renale Anämie trotz adäquater Substitution mit Eisen oder Erythropoetin (26).

#### 4.4.2.1 Hämodialyse

Die semipermeable Dialysemembran ermöglicht den bidirektionalen Austausch von gelösten Stoffen und Flüssigkeit zwischen dem Blut und dem Dialysat ohne Verlust von Substanzen mit hohem Molekulargewicht oder von Zellen. Die Diffusion bei der Hämodialyse wird durch den Konzentrationsgradienten zwischen den gelösten Stoffen im Blut und dem Dialysat hervorgerufen (61). Damit für die Dialyse ein wiederholt zu punktierender Gefäßzugang vorhanden ist, wird eine arteriovenöse Fistel angelegt (26). Im Falle einer nicht optimalen Gefäßsituation kann auch eine synthetische Verbindung zwischen Arterie und Vene gelegt werden (109). Therapiestandard ist die chronisch-intermittierende Hämodialyse, welche vorwiegend an Dialysezentren oder in seltenen Fällen als Heimdialyse durchgeführt wird. Im Laufe des Dialyseverfahrens ist es wichtig immer wieder Gewicht, Ernährungszustand, Blutdruck, Grad der Anämie, das Calcium-Phosphatprodukt, Parathormon und den Zustand des Gefäßzuges zu erheben (26). In der Abbildung 10 ist das Prinzip der Hämodialyse dargestellt.

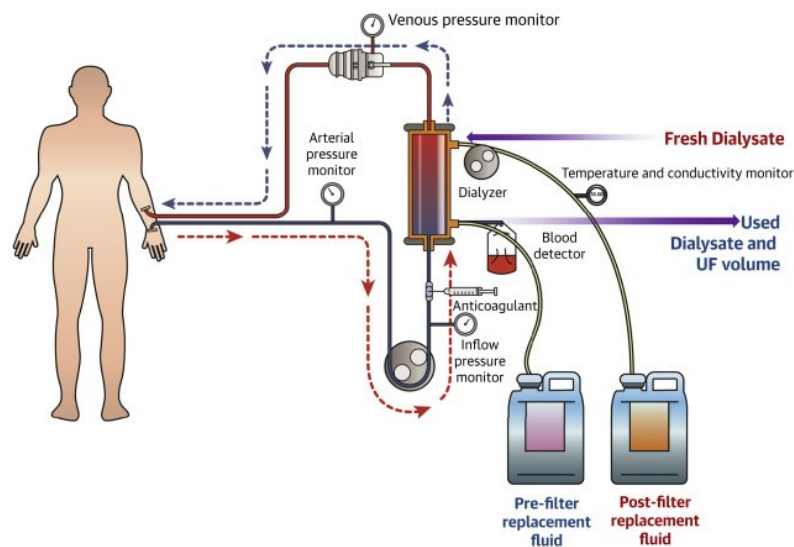


Abbildung 10: Prinzip der Hämodialyse (61)

#### 4.4.2.2 Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyse (PD) weist im Vergleich zur Hämodialyse einen anfänglichen Überlebensvorteil, einen besseren Erhalt der Nierenrestfunktion, eine höhere Patientinnen- und Patientenzufriedenheit und eine Schonung der Gefäße für eventuell zukünftige

Behandlungen auf (110). Eine Methode wäre zuerst eine Peritonealdialyse zu beginnen und später auf eine Hämodialyse umzusteigen (26, 110). Bei der PD wird die Peritonealmembran der Patientinnen und Patienten als Filter für die Dialyse genutzt (110). Dabei wird ein Dialysat in die Peritonealhöhle eingelassen und durch den osmotischen Druck, der durch das hypertone Dialysat in Form von Glukose hervorgerufen wird, diffundieren gelöste Stoffe aus dem Blut in das Dialysat. Höhere Konzentrationen des Dialysats sorgen für einen höheren osmotischen Druck mit einem folglich höheren Ausmaß an Filtration (111). Wichtig sind die regelmäßig durchgeführten Funktionstests, damit eine Optimierung der Therapie und Erfassung von Membranänderungen erfolgen kann (26). Nebenwirkungen des Verfahrens wären infektiöse Komplikationen, wie die bakterielle Peritonitis und nicht-infektiöse Komplikationen, wie z.B. Katheter-Fehlfunktionen, metabolische Konsequenzen aufgrund der hohen Glukose Belastung oder Hypokaliämien (111).

#### **4.4.3 Nierentransplantation**

Die Nierentransplantation stellt die optimale Therapie zur Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz dar. Das Langzeitüberleben wird beeinflusst durch die chronische oder akute Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion, die Wiederkehr jener Nierenerkrankung, die die Transplantation nötig gemacht hat, Infektionen oder maligne Erkrankungen (112). Außerdem ist eine bessere Nierenfunktion vor der Transplantation mit einem längeren Überleben assoziiert (113). Die Lebendspenderniere stellt dabei die beste Option dar und geht mit Vorteilen, wie einem langfristigen Transplantatüberleben, keiner Wartezeit auf eine Niere einer Verstorbenen oder eines Verstorbenen und einem geringeren Risiko einer Abstoßungsreaktion einher (112). Nach fünf Jahren leben noch 80% jener, die eine Niere einer Lebendspenderin oder eines Lebendspenders erhalten haben. Bei denjenigen, die ein Organ einer Verstorbenen oder eines Verstorbenen erhalten haben, leben nach dieser Zeit noch 65% (114).

#### ***4.5 Therapie der akuten Niereninsuffizienz***

Zur Therapie der akuten Nierenfunktionseinschränkung gehört eine Behandlung der auslösenden ursächlichen Erkrankung. Beispiele dafür wären ein Absetzen nephrotoxischer Pharmaka bei einer akut interstitiellen Nephritis, Revaskularisationsmaßnahmen im Falle von renovaskulären Verschlusskrankungen oder auch die Therapie der rapid-progressiven Glomerulonephritis mithilfe von Immunsuppressiva (26). Es gibt jedoch keine spezifischen Medikamente, die eine AKI vorbeugen oder behandeln können (115).

Es sollte versucht werden eine Optimierung der renalen Perfusion mithilfe von kristalloiden Lösungen zu erreichen und wenn notwendig, kann auch das Kolloid Humanalbumin verwendet werden. Ziel ist eine Euvolämie, denn eine Hyperhydratation führt schon bei 10% über dem Ausgangswert zu einem Anstieg der Mortalität. Im Falle einer Hypotension sollte Noradrenalin verabreicht werden, um einen MAP > 65 mmHg zu erreichen (26). Ein Flüssigkeitsüberschuss ist bei diesen Patientinnen und Patienten oft zu beobachten und kann mithilfe von Diuretika behandelt werden. Eine Alternative zur Behandlung mit Diuretika im Falle einer Diuretika-Resistenz stellt die Ultrafiltration dar (116). Die Ultrafiltration funktioniert nach dem Prinzip der mechanischen Entfernung von überschüssigem Serum-Plasma aus dem Blut durch eine semipermeable Membran, mithilfe eines durch eine Pumpe erzeugten hydrostatischen Drucks (117). In einer Metaanalyse zur Erhebung eines geeigneten Zeitpunktes zum Beginn einer Nierenersatztherapie im Zuge einer AKI ging hervor, dass ein früher Beginn dieser Behandlungsmethode für kritisch kranke Patientinnen und Patienten mit einer AKI keinen Vorteil auf das Überleben bringt. Bei einem unnötig frühen Beginn einer Ersatztherapie kann den betroffenen Personen sogar mehr Schaden zugefügt werden (118).

#### ***4.6 Therapie der Subtypen des kardio-renalen Syndroms***

Das Management des kardio-renalen Syndroms beinhaltet eine Optimierung der Hämodynamik, einen Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes, wie auch eine Vermeidung des Einsatzes nephrotoxischer Medikamente (61). In der Abbildung 11 ist eine Wiederholung zur Pathophysiologie und eine Zusammenfassung zum Management des kardio-renalen Syndroms gegeben.

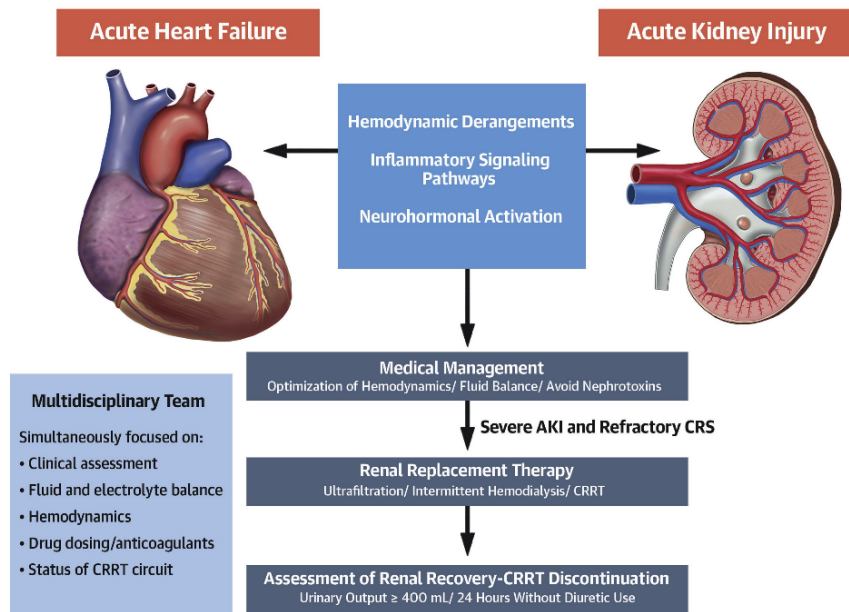


Abbildung 11: Übersicht über Pathophysiologie und Management (61)

#### 4.6.1 Therapie des Typ 1

Da der erhöhte CVP und die venöse Stauung die wichtigsten Ursachen für die Entstehung des CRS sind, stellen Diuretika die erste Wahl für die Therapie bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention dar. Der Einsatz von Diuretika führt zu einer erhöhten Harnmenge und verbessert die kardiale und renale Funktion (57). Beim Typ 1 des kardio-renalen Syndroms werden häufig höhere Dosen an Diuretika aufgrund der häufigen Diuretika-Resistenz gebraucht (18). Zusätzlich soll die Aufdosierung von RAAS-Inhibitoren erfolgen (57). Mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB kann eine Reduktion der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung erreicht werden. Durch den Einsatz von Levosimendan wird die afferente Arteriole in den Nieren vasodilatiert und durch den erhöhten kardialen Auswurf kann die Nierenfunktion verbessert werden (78).

Bei Vorliegen eines Aszites kann eine Parazentese eine Therapiemaßnahme sein, um den erhöhten intraabdominellen Druck zu reduzieren (57).

Im Falle einer Hypotension oder Hypoperfusion mit einer nicht-adäquaten Antwort auf den Diuretika-Einsatz können Vasopressoren, Inotropika und mechanische Unterstützungssysteme angewandt werden (15). Durch kein vasoaktives Medikament konnte jedoch eine überzeugende Behandlung oder Vorbeugung einer AKI erreicht werden (61). Die Ultrafiltration sollte nur nach der Pharmakotherapie bei therapierefraktärer Stauung angewandt werden (78). Die Reduktion der renalen venösen Stauung, die mithilfe

der Ultrafiltration erzielt wird, kann vor allem bei Individuen mit einer signifikanten Rechtsherzinsuffizienz die Wirkung der Diuretika wieder verbessern (61). In der Abbildung 12 ist das Management der kardio-renalen Syndroms Typ 1 zusammengefasst.

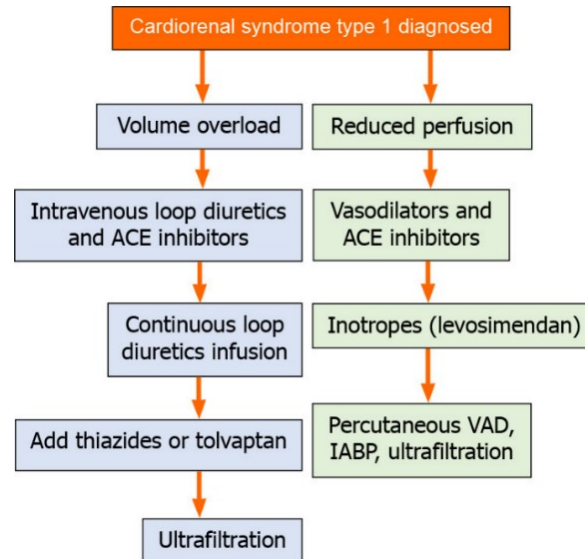


Abbildung 12: Therapiestrategie für Typ 1 (78)

#### 4.6.2 Therapie des Typ 2

ACE-Hemmern, ARB, Sacubitril/Valsartan, MRAs und SGLT2-Inhibitoren wurden in Bezug auf ihre Wirksamkeit in der Therapie des CRS vom Typ 2 untersucht. Bei Individuen mit einer CKD wirkten ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker schützend auf die Nieren (15). Betablocker zeigen in den Stadien 1 – 3B der CKD einen Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität, jedoch war im Stadium 4 kein Effekt zu erkennen. MRAs können bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in den Stadien 1 – 3B eingesetzt werden. Bei Einnahme von MRAs soll eine Überwachung der Nierenfunktion und der Serumkalium-Werte erfolgen (119). Der ARNI zeigte im Vergleich zu ACE-Hemmern und ARB einen besseren Schutz der renalen Funktion. Jedoch konnte ein vorteilhafter Effekt des ARNI bei einer GFR < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup> nicht belegt werden (22). Die SGLT2-Inhibitoren sind die einzigen Medikamente für HI-Patientinnen, welche auch bei höhergradigen Nierenfunktionseinschränkungen (Stadium 4) sicher eingesetzt werden können. Sie zeigten eine Verminderung der Reduktion der glomerulären Filtrationsrate über die Zeit (119). Da durch die SGLT2-Inhibitoren die Erythropoese stimuliert wird, könnten sie auch in der Behandlung einer Anämie, die bei CKD entstehen kann, eingesetzt werden

(22). In der Abbildung 13 sind die Effekte der SGLT2-Inhibitoren noch einmal zusammengefasst.

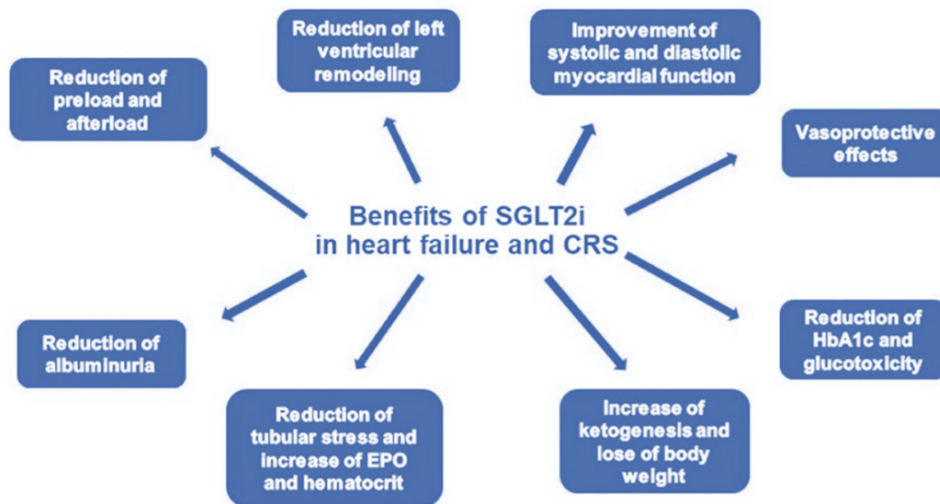


Abbildung 13: Effekte der SGLT2-Inhibitoren (22)

Der Einsatz eines LVAD kann die Überlebensrate und die Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Herztransplantation geeignet sind, steigern (18). Die CRT hat vorteilhafte Auswirkungen auf die Nierenperfusion, was durch die Erhöhung des kardialen Auswurfes, die Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes und die Senkung des zentralvenösen Druckes ausgelöst wird (22). Hämodialyse scheint vor allem bei Vorliegen eines terminalen Typ 2 CRS vorteilhaft zu sein, wenn sie mit der Ultrafiltration kombiniert wird (22). Eine duale Transplantation von Herz und Nieren kann bei Patientinnen und Patienten mit Schäden in beiden Organen durchgeführt werden. Diese Methode weist dieselbe Länge des Krankenhausaufenthaltes und dieselbe Langzeitüberlebensrate wie die Herztransplantation alleine auf (18).

### 4.6.3 Therapie des Typ 3

Die Ursache und Schwere der AKI, sowie die Art der akuten kardialen Schädigung bestimmen die Effektivität der Therapie des kardio-renalen Syndroms vom Typ 3. Der Ursprung der AKI und potentiell reversible Faktoren müssen ermittelt werden. Therapierbare Formen der AKI wären z.B. eine obstruktive Uropathie, die mithilfe einer Operation behandelbar wäre oder prärenale Ursachen, die mit einem adäquaten Flüssigkeitsmanagement therapiert werden. Eine nicht-oligurische AKI mit Flüssigkeitsüberlastung bedarf einer Schleifendiuretikabehandlung. Eine

Nierenersatztherapie ist unter Umständen notwendig, wenn eine rasche Behandlung der ursächlichen Erkrankung nicht möglich ist und durch die AKI eine Hyperkaliämie, eine schwere Azidose oder eine schwere Flüssigkeitsbelastung hervorgerufen werden (15).

#### **4.6.4 Therapie des Typ 4**

Das Management mithilfe von ACE-Hemmern, ARB und Betablockern ist stark assoziiert mit einer besseren Prognose bei Patientinnen und Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung. Sie sorgen bei Dialyse-Patientinnen und -Patienten dafür, dass kardiale Arrhythmien verhindert werden. Der Einsatz einer Ultrafiltration ist assoziiert mit einer Verbesserung der Blutdruckkontrolle, einer reduzierten Inzidenz an Hypotensionen oder Arrhythmien während der Dialyse sowie reduzierten Hospitalisierungsraten (15). MRAs zeigten einen positiven Effekt auf die systolische und diastolische Funktion in einem frühen Stadium einer CKD und könnten daher vor allem bei Mitbeteiligung einer linksventrikulären Funktionsstörung von Nutzen sein (120). Finerenon stellt eine Behandlungsmöglichkeit bei Patientinnen und Patienten mit einer CKD und Diabetes mellitus Typ 2 dar, da es zu einer Verlangsamung der Progression der Nierenerkrankung beiträgt (88, 89). Jedoch sollte jede Therapieeskalation, wie auch klinische Verschlechterung ein Monitoring der GFR und der Serumkalium-Konzentration zur Folge haben (57). Bei Vorliegen einer Anämie kann der Einsatz einer Eisen-Supplementation zur Behandlung unerwünschter Symptome notwendig sein. Darbepoetin alfa, ein Erythropoese-stimulierendes Mittel, konnte jedoch das kardiovaskuläre Outcome im Falle einer CKD nicht verbessern (18).

#### **4.6.5 Therapie des Typ 5**

Im Falle des Vorliegens einer Sepsis ist in der Behandlung der zugrundeliegenden Infektion mit Antibiotika vorzugehen. Eine frühe Therapie mit entsprechender intravenöser Flüssigkeitstherapie, Vasopressoren und inotropen Medikamenten ist wichtig, um einer myokardialen Verschlechterung und einer systemischen Vasodilatation entgegenzuwirken. Eine erhöhte Herzauswurfleistung zeigt hierbei eine bessere myokardiale Funktion an, was zu einem verbesserten renalen Blutfluss und einer gesteigerten Urinproduktion führt. Eine Nierenersatztherapie ist indiziert, wenn der renale Schaden trotz Optimierung der

Flüssigkeitstherapie zunimmt (15). In gewissen Fällen ist der Einsatz einer mechanischen Ventilation und die Transfusion von Blutprodukten erforderlich (18).

## 5 Diskussion

Das kardio-renale Syndrom umfasst die komplexe Wechselwirkung zwischen einer gleichzeitigen kardialen und renalen Dysfunktion, in welcher die Erkrankung eines Organs die Schädigung des jeweils anderen bewirkt oder vorantreibt (28). Eine renale Funktionsstörung wird bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz häufig beobachtet und ist mit einer schlechten Prognose unabhängig von der LVEF verbunden (3). Durch das erhöhte Risiko für Morbidität und Mortalität im Falle des Vorliegens des kardio-renalen Syndroms ist es wichtig, für eine frühe Diagnosestellung die Physiologie und Beziehungen zwischen dem renalen und kardiovaskulären System zu verstehen (20).

Die Einteilung des CRS je nach primär geschädigtem Organ und je nach Krankheitsdynamik weist einige Einschränkungen in Bezug auf die klinische Anwendung auf. Der Hauptmangel besteht darin, dass Klinikerinnen und Kliniker in vielen Fällen nicht unterscheiden können, von welchem Organ die Schädigung ausgeht. Die meisten Patientinnen und Patienten werden aufgrund einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz oder aufgrund einer akuten Dekompensation auf der Grundlage einer chronischen Herzinsuffizienz mit begleitender akuter Nierenschädigung vorstellig, was eine korrekte Klassifizierung zu den Typen 1, 2 oder 3 schwierig macht. In ähnlicher Weise kann es bei den Typen 3 und 4 eine Herausforderung sein, festzustellen, ob die AKI dem Auftreten der Herzscheidung vorausging (121). Außerdem wird die Klassifizierung durch verschiedene Definitionen der Erkrankungen, z.B. im Falle der AKI, erschwert (28).

Zu den im Kapitel Pathophysiologie angeführten Mechanismen der Krankheitsentstehung sind auch noch weitere Prozesse an der Entstehung und Progression des Syndroms beteiligt, an welchen aktuell noch geforscht wird und deren Beitrag zur Entstehung des kardio-renalen Syndroms noch nicht geklärt ist. Eine erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut oder auch eine veränderte Mineralstoffhomöostase wären hierbei weitere Mechanismen, die einen Beitrag zur Progression des Syndroms führen. Eine Darmischämie entwickelt sich im Rahmen der Herzinsuffizienz aufgrund des venösen Stauungsdrucks und der chronischen Hypoperfusion im Darm. Diese Mechanismen führen zu einem intestinalen Ödem und einer Fibrose in der Darmwand, was mit der Schwere der Herzinsuffizienz korreliert. Über die Zeit führen diese Veränderungen zu verminderter Nährstoffaufnahme und einer erhöhten Permeabilität der Darmschleimhaut. Die erhöhte Durchlässigkeit ermöglicht es dem

Darmmikrobiom und dessen Bestandteilen, wie Lipopolysacchariden, in den Kreislauf einzudringen. Dies führt zu einer systemischen Inflammation, was sich negativ auf die Funktion der Kardiomyozyten auswirkt und eine endotheliale Dysfunktion verursacht. Es wird auch direkt die Herzfunktion beeinträchtigt, indem intrakardiale Entzündungsreaktionen ausgelöst werden, welche die Kardiomyozyten schädigen und die kardiale Kontraktilität verringern können. Proteingebundene urämische Toxine, die zur Nierenfunktionsstörung beitragen, treten ebenso in den Kreislauf über. Es wird vermutet, dass dadurch zur Entwicklung des CRS beigetragen wird (66, 122).

Der fortschreitender Verlust der Nierenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit CRS geht mit veränderter Mineralstoffhomöostase einher, was zur Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen beitragen kann. Kalzium- und Phosphatstoffwechselstörungen spielen hierbei eine zentrale Rolle. Mineral- und Knochenstörungen im Zusammenhang mit chronischen Nierenerkrankungen sind durch Veränderungen der Knocheneigenschaften und einem Ungleichgewicht von Kalzium, Phosphat, Vitamin D und Parathormon gekennzeichnet, die zu Gefäßverkalkungen und Schädigungen im Herzen führen können. Darüber hinaus stimuliert eine Abnahme von Vitamin D das RAAS. Zu den kardiovaskulären Auswirkungen einer verminderten Vitamin-D-Rezeptor-Aktivierung gehören Verkalkung, Proliferation und Fibrose der glatten Muskelzellen (1).

Es ist immer mehr Evidenz für die Rolle von Mikro-RNAs bei pathophysiologischen Mechanismen des kardio-renalen Syndroms vorhanden. Mikro-RNAs sind an verschiedenen biologischen Prozessen im Körper beteiligt, wozu Zelldifferenzierung und -proliferation, Apoptose, Entzündung und Entzündungsreaktionen zählen. Hohe Konzentrationen der Mikro-RNAs werden mit kardialem Remodeling und Fibrose sowohl im Herzen, als auch in den Nieren in Verbindung gebracht. Es sind Ergebnisse präklinischer Studien vorhanden, die darauf hindeuten, dass die Unterdrückung gewisser Mikro-RNAs eine mögliche therapeutische Option für das CRS sein könnte. Dieser Ansatz für eine Behandlungsoption bedarf jedoch noch weiteren kontrollierten klinischen Studien (123).

In den letzten Jahren wurden verschiedene Biomarker mit dem Ziel untersucht, eine frühe und genaue Diagnosestellung zu ermöglichen, prognostische Aussagen zu liefern und dabei beizutragen, den Zeitpunkt einer spezifischen Therapie genauer zu bestimmen (31, 123). Dennoch sind die derzeit verfügbaren Biomarker bei CRS, aufgrund des Mangels an

Evidenz, nur begrenzt einsetzbar (123). Die Strategie, bei der kardiale und renale Biomarker kombiniert werden, ist ein vielversprechender Ansatz, da sie die Genauigkeit der einzelnen Biomarker für die Diagnose, Prognose und Therapie von CRS-Patientinnen und -Patienten erhöhen kann. An der optimalen Biomarker-Kombination muss jedoch in spezifischen Studien weiter geforscht werden (123).

Eine gleichzeitig vorhandene Herz- und Nierenfunktionseinschränkung führt zu einer signifikanten Herausforderung im Management dieser Patientinnen und Patienten (73). Die therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten, die für die Behandlung des kardio-renalen Syndroms eingesetzt werden, sind nicht ausreichend in randomisierten klinischen Studien, die für das CRS entworfen wurden, untersucht worden. Dadurch gibt es kein einheitliches Konzept für die Therapie dieses Syndroms. Dies unter anderem auch deshalb, weil zB in Herzinsuffizienz-Studien eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz nahezu regelhaft die Teilnahme an diesen Studien ausschließt. Zudem beruhen die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten hauptsächlich auf den Erkenntnissen aus Studien oder kleinen präklinischen Studien zur Therapie der Herzinsuffizienz (123). Eine mögliche zukünftige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz stellt das Medikament Finerenon dar, welches jetzt schon im Rahmen der diabetischen Nierenerkrankung eingesetzt wird. In einer Studie zeigt sich, dass bei der Einnahme dieses MRA ein geringeres Risiko für Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz vorhanden war (89, 124). Derzeit laufen Studien, welche die Auswirkung von Finerenon bei CKD-Patientinnen und -Patienten, sowie bei Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten untersuchen (22, 125). Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielen die SGLT2-Inhibitoren (56). Diese Wirkstoffklasse hat neben den schon im vorherigen Kapitel angeführten Effekten, weitere Wirkungen im Körper, wozu Autophagie, die Modulation von Inflammation, von oxidativen und fibrotischen Mechanismen, wie auch eine Verbesserung der endothelialen Funktion und eine Verminderung des epikardialen Fettgewebe zählen. Im Falle der Herzinsuffizienz führen SGLT2-Inhibitoren zu einer Verbesserung der ventrikulären Funktion. Sie bewirken in den Nieren eine Verminderung des glomerulären Drucks, eine Reduktion der Aktivität des intrarenalen RAAS und des SNS, eine Reduktion von Inflammation und Fibrose, eine Erhöhung des Hämatokrit und eine Verminderung der renalen Hypoxie. Diese Effekte manifestieren sich klinisch in einer Stabilisierung der eGFR, einer Reduktion des Blutdrucks, einer verminderten Albuminurie und in einer Reduktion ischämischer Schäden (121). Es gibt zahlreiche Studien, in denen eine Reihe neuer

Wirkstoffe zur Behandlung des kardio-renalen Syndroms untersucht werden. Dazu gehören pharmakologische Wirkstoffe, die eine Vasodilatation bewirken, monoklonale Antikörper, die auf Cytokine abzielen und Medikamente, die eine Stärkung des Immunsystems bewirken, um endothelialer Dysfunktion und Inflammation entgegenzuwirken (126).

Das kardio-renale Syndrom ist ein immer häufiger vorkommender Zustand in der immer älter werdenden multimorbiden Population mit einer signifikanten Gesundheitsbelastung und einem Mangel an effektiven Therapiemöglichkeiten (4). Leider ist das Wissen um die kardio-renale Interaktion sehr komplex und nur zum Teil verstanden. Das Erlangen neuer Informationen über die noch fehlenden Teilbereiche, die zur Krankheitsentstehung beitragen ist notwendig. Im Detail sind kontrollierte klinische Studien zur Untersuchung von krankheitsmodifizierenden Medikamenten notwendig, die in die Mechanismen eingreifen, die beim kardio-renalen Syndrom involviert sind (1). Zur Verbesserung des Therapiealgorithmus ist auch eine Erforschung der Kombinationsmöglichkeiten zwischen unterschiedlichen Therapiemaßnahmen wichtig (127). Die Screening-Rate von Risikopatientinnen und -patienten durch Routineuntersuchungen ist noch zu gering in der Primärversorgung, was die Notwendigkeit einer stärkeren Sensibilisierung für die Verbindung des kardialen und renalen Systems unterstreicht (127). Ein multidisziplinärer Ansatz mit einer guten Zusammenarbeit von Nephrologinnen und Nephrologen, sowie von Kardiologinnen und Kardiologen ist ein wichtiger Schritt, um eine erfolgreiche Behandlung von Symptomen zu gewährleisten und eine Verlängerung des Lebens der Patientinnen und Patienten, die am kardio-renalen Syndrom leiden, zu erreichen (59).

## Literaturverzeichnis

1. Clementi A, Virzi GM, Battaglia GG, Ronco C. Neurohormonal, Endocrine, and Immune Dysregulation and Inflammation in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2019;9(5):265-73.
2. Wang J, Zhang W, Wu L, Mei Y, Cui S, Feng Z, et al. New insights into the pathophysiological mechanisms underlying cardiorenal syndrome. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):12422-31.
3. Jang SY, Yang DH. Prognostic and Therapeutic Implications of Renal Insufficiency in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2022;4(2):75-90.
4. Chung EYM, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM, et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:868658.
5. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019;37(3):251-65.
6. House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz D, Bobek I, Anker SD, et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010;25(5):1416-20.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021;42(36):3599-726.
8. Wenzel JP, Nikorowitsch J, Bei der Kellen R, Magnussen C, Bonin-Schnabel R, Westermann D, et al. Heart failure in the general population and impact of the 2021 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2157-69.
9. Dos Reis D, Fraticelli L, Bassand A, Manzo-Silberman S, Peschanski N, Charpentier S, et al. Impact of renal dysfunction on the management and outcome of acute heart failure: results from the French prospective, multicentre, DeFSSICA survey. *BMJ Open.* 2019;9(1):e022776.
10. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895.
11. Prothasis M, Varma A, Gaidhane S, Kumar S, Khatib N, Zahiruddin QS, et al. Prevalence, types, risk factors, and outcomes of cardiorenal syndrome in a rural population of central India: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(8):4127-33.
12. Uduman J. Epidemiology of cardiorenal syndrome. *Advances in chronic kidney disease.* 2018;25(5):391-9.
13. Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):861-5.
14. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *Journal of Cardiac Failure.* 2007;13(6):422-30.

15. Prastaro M, Nardi E, Paolillo S, Santoro C, Parlati ALM, Gargiulo P, et al. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease. *J Clin Ultrasound*. 2022;50(8):1110-24.
16. Jefferies JL, Kovesdy CP, Ronco C. Contemporary laboratory assessment of acute cardiorenal syndrome for early diagnosis: A call for action. *Am Heart J*. 2023;261:75-84.
17. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25(5):382-90.
18. Savira F, Magaye R, Liew D, Reid C, Kelly DJ, Kompa AR, et al. Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol*. 2020;177(13):2906-22.
19. Funahashi Y, Ikeda M, Wakasaki R, Chowdhury S, Groat T, Zeppenfeld D, et al. Renal injury in cardiorenal syndrome type 1 is mediated by albumin. *Physiol Rep*. 2022;10(3):e15173.
20. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res*. 2020;11(2):76-88.
21. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4).
22. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, Boekels M, Khan A, Eldawy M, et al. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens-From a Cardiologist's View. *J Clin Med*. 2022;11(23).
23. Wang Y, Mao X, Shi S, Xu X, Lv J, Zhang B, et al. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 cardiorenal syndrome: Focus on renal tubules. *Front Nephrol*. 2022;2:1109321.
24. Delgado-Valero B, Cachofeiro V, Martínez-Martínez E. Fibrosis, the bad actor in cardiorenal syndromes: mechanisms involved. *Cells*. 2021;10(7):1824.
25. Minciunescu A, Genovese L, deFilippi C. Cardiovascular Alterations and Structural Changes in the Setting of Chronic Kidney Disease: a Review of Cardiorenal Syndrome Type 4. *SN Compr Clin Med*. 2023;5(1):15.
26. Herold G, -. *Innere Medizin* 2024. Kööln: Gerd Herold; 2024.
27. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Kashyap R, Kashani K, et al. Clinical profile and outcomes of acute cardiorenal syndrome type-5 in sepsis: An eight-year cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190965.
28. Yogasundaram H, Chappell MC, Braam B, Oudit GY. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities. *Can J Cardiol*. 2019;35(9):1208-19.
29. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, Maaten JMt, et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(19):2199-208.
30. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal Dysfunction in Heart Failure Is Due to Congestion but Not Low Output. *Clinical Cardiology*. 2011;34(2):113-6.
31. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, Siligato R, Gallo A, Santoro D, et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. *Biomolecules*. 2021;11(11).
32. Lim SY, Kim S. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome and Use of Diuretics and Ultrafiltration as Volume Control. *Korean Circ J*. 2021;51(8):656-67.
33. Verma D, Firoz A, Garlapati SKP, Sai Charaan Reddy Sathi T, Haris M, Dhungana B, et al. Emerging Treatments of Cardiorenal Syndrome: An Update on Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2021;13(8):e17240.

34. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res.* 2021;128(10):1468-86.
35. Lv J, Li Y, Shi S, Liu S, Wu H, Zhang B, et al. Frontier and hotspot evolution in cardiorenal syndrome: a bibliometric analysis from 2003 to 2022. *Current Problems in Cardiology.* 2022:101238.
36. Ghionzoli N, Sciacaluga C, Mandoli GE, Vergaro G, Gentile F, D'Ascenzi F, et al. Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):487-96.
37. Fu K, Hu Y, Zhang H, Wang C, Lin Z, Lu H, et al. Insights of Worsening Renal Function in Type 1 Cardiorenal Syndrome: From the Pathogenesis, Biomarkers to Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:760152.
38. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *Jama.* 2005;294(13):1625-33.
39. Tarvasmäki T, Haapio M, Mebazaa A, Sionis A, Silva-Cardoso J, Tolppanen H, et al. Acute kidney injury in cardiogenic shock: definitions, incidence, haemodynamic alterations, and mortality. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):572-81.
40. Ma K, Gao W, Xu H, Liang W, Ma G. Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2022;2022:3239057.
41. Caio-Silva W, da Silva Dias D, Junho CVC, Panico K, Neres-Santos RS, Pelegriano MT, et al. Characterization of the Oxidative Stress in Renal Ischemia/Reperfusion-Induced Cardiorenal Syndrome Type 3. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1605358.
42. Ricciardi CA, Gnudi L. Vascular growth factors as potential new treatment in cardiorenal syndrome in diabetes. *European Journal of Clinical Investigation.* 2021;51(9):e13579.
43. Dou L, Burtey S. Reversing endothelial dysfunction with empagliflozin to improve cardiomyocyte function in cardiorenal syndrome. *Kidney International.* 2021;99(5):1062-4.
44. Chang D, Xu TT, Zhang SJ, Cai Y, Min SD, Zhao Z, et al. Telmisartan ameliorates cardiac fibrosis and diastolic function in cardiorenal heart failure with preserved ejection fraction. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246(23):2511-21.
45. McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl (2011).* 2021;11(1):35-45.
46. Kousa O, Mullane R, Aboeata A. *Cardiorenal syndrome.* 2019.
47. *Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten vom Symptom zur Diagnose.* 21., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Battegay E, Bächli E, editors. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2017.
48. Green JB, McCullough PA. Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease. *Cardiorenal Med.* 2022;12(3):81-93.
49. Rodríguez-Espinosa D, Guzman-Bofarull J, De La Fuente-Mancera JC, Maduell F, Broseta JJ, Farrero M. Multimodal Strategies for the Diagnosis and Management of Refractory Congestion. An Integrated Cardiorenal Approach. *Front Physiol.* 2022;13:913580.
50. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama.* 2019;322(13):1294-304.
51. Pliquett RU. Cardiorenal Syndrome: An Updated Classification Based on Clinical Hallmarks. *J Clin Med.* 2022;11(10).
52. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):263-76.

53. Sahana U, Wehland M, Simonsen U, Schulz H, Grimm D. A Systematic Review of the Effect of Vericiguat on Patients with Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(14):11826.
54. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, Tantisattamo E, Andreoli S, Balducci A, et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(3):185-98.
55. Metzger M, Abdel-Rahman EM, Boykin H, Song MK. A Narrative Review of Management Strategies for Common Symptoms in Advanced CKD. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):894-904.
56. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2022;39(1):33-43.
57. Kramer T, Brinkkoetter P, Rosenkranz S. Right Heart Function in Cardiorenal Syndrome. *Curr Heart Fail Rep*. 2022;19(6):386-99.
58. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e78.
59. Méndez AB, Azancot MA, Olivella A, Soler MJ. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. *Clin Kidney J*. 2022;15(10):1807-15.
60. Lin L, Zhou X, Dekkers IA, Lamb HJ. Cardiorenal Syndrome: Emerging Role of Medical Imaging for Clinical Diagnosis and Management. *J Pers Med*. 2021;11(8).
61. Jentzer JC, Bihorac A, Brusca SB, Del Rio-Pertuz G, Kashani K, Kazory A, et al. Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1084-101.
62. Chen S, Liu Y-H, Dai D-P, Zhu Z-B, Dai Y, Wu Z-M, et al. Using circulating O-sulfotyrosine in the differential diagnosis of acute kidney injury and chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2021;22(1):66.
63. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-17.
64. Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. 2022;146(3):302-5.
65. Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(4):445-55.
66. Tabucanon T, Tang WHW. Right Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Clin*. 2020;38(2):185-202.
67. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Leontsinis I, et al. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(12):1739-44.
68. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, et al. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(9):783-9.
69. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85.

70. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56.
71. Khan MS, Ahmed A, Greene SJ, Fiuzat M, Kittleson MM, Butler J, et al. Managing Heart Failure in Patients on Dialysis: State-of-the-Art Review. *J Card Fail.* 2023;29(1):87-107.
72. Chahal RS, Chukwu CA, Kalra PR, Kalra PA. Heart failure and acute renal dysfunction in the cardiorenal syndrome. *Clin Med (Lond).* 2020;20(2):146-50.
73. Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of Heart Failure Patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(7):1131-9.
74. Tedeschi A, Agostoni P, Pezzuto B, Corra' U, Scrutinio D, La Gioia R, et al. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part 2: Chronic kidney disease, elevated serum uric acid. *European journal of preventive cardiology.* 2020;27(2\_suppl):35-45.
75. Piepoli MF, Salvioni E, Corrà U, Doni F, Bonomi A, La Gioia R, et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group. *Eur J Intern Med.* 2020;72:47-52.
76. McCallum W, Tighiouart H, Kiernan MS, Huggins GS, Sarnak MJ. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP With Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med.* 2020;133(1):115-22.e2.
77. Hakopian NN, Gharibian D, Nashed MM. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *Perm J.* 2019;23.
78. Ong LT. Evidence based review of management of cardiorenal syndrome type 1. *World J Methodol.* 2021;11(4):187-98.
79. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(2):73-84.
80. Greenberg B. Medical Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Korean Circ J.* 2022;52(3):173-97.
81. Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, De Angelis A, Torella D, Urbanek K, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacol Res.* 2022;175:106035.
82. Singh KD, Karnik SS. Angiotensin Type 1 Receptor Blockers in Heart Failure. *Curr Drug Targets.* 2020;21(2):125-31.
83. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
84. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Perrone Filardi P. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur J Intern Med.* 2021;88:9-14.
85. Masarone D, Martucci ML, Errigo V, Pacileo G. The Use of  $\beta$ -Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(9).
86. Jadhav U, Nair T, Mohanan P, Chopra V, Kerkar P, Das Biswas A, et al. Impact of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Treatment of Heart Failure: Targeting the Heart Failure Cascade. *Cureus.* 2023;15(9):e45241.
87. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152-61.

88. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022;9(6):3667-93.
89. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(23):2219-29.
90. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):326-36.
91. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(21):1995-2008.
92. Badu-Boateng C, Jennings R, Hammersley D. The therapeutic role of ivabradine in heart failure. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):199-207.
93. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(20):1883-93.
94. Masarone D, Kittleson M, Petraio A, Pacileo G. Advanced heart failure: state of the art and future directions. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):48.
95. Chun KH, Kang SM. Advanced heart failure: a contemporary approach. *Korean J Intern Med.* 2023;38(4):471-83.
96. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(17):1618-27.
97. Varshney AS, DeFilippis EM, Cowger JA, Netuka I, Pinney SP, Givertz MM. Trends and Outcomes of Left Ventricular Assist Device Therapy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(11):1092-107.
98. Ghani U, Farooq O, Aziz S, Alam S, Khan MJ, Rahim O. The Spectrum of Heart Failure Management. *Cureus.* 2023;15(6):e40587.
99. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35.
100. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-36.
101. Choi HM, Park MS, Youn JC. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med.* 2019;34(1):11-43.
102. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(12):1089-98.
103. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(16):1451-61.
104. Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies. *Annu Rev Med.* 2022;73:321-37.
105. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-16.
106. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):16.

107. Wobbe B, Wagner J, Szabó DK, Rostás I, Farkas N, Garami A, et al. Ultrafiltration is better than diuretic therapy for volume-overloaded acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):577-85.
108. Elendu C, Elendu RC, Enyong JM, Ibhiedu JO, Ishola IV, Egbunu EO, et al. Comprehensive review of current management guidelines of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(23):e33984.
109. Stegmayr B, Willems C, Groth T, Martins A, Neves NM, Mottaghy K, et al. Arteriovenous access in hemodialysis: A multidisciplinary perspective for future solutions. *Int J Artif Organs.* 2021;44(1):3-16.
110. Htay H, Johnson DW, Craig JC, Teixeira-Pinto A, Hawley CM, Cho Y. Urgent-start peritoneal dialysis versus haemodialysis for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):Cd012899.
111. Teitelbaum I. Peritoneal dialysis. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(19):1786-95.
112. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(4):1193.
113. Nardelli L, Scalomogna A, Messa P, Gallieni M, Cacciola R, Tripodi F, et al. Peritoneal Dialysis for Potential Kidney Transplant Recipients: Pride or Prejudice? *Medicina (Kaunas).* 2022;58(2).
114. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(2):138-44.
115. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* 2021;47(8):835-50.
116. Verma S, Graham MM, Lecamwasam A, Romanovsky A, Duggan S, Bagshaw S, et al. Cardiorenal Interactions: A Review. *CJC Open.* 2022;4(10):873-85.
117. Bisht H, Tripathi A, Arya A, Konat A, Patel D, Godhani D, et al. Ultrafiltration in Heart Failure: A Review. *Cureus.* 2023;15(6):e39933.
118. Li X, Liu C, Mao Z, Li Q, Zhou F. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):15.
119. Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, Voors AA, Spall HGCV, Maaten JMt, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2022;145(9):693-712.
120. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019;79(4):365-79.
121. Georgopoulou T, Petrakis I, Dermitzaki K, Pleros C, Drosataki E, Aletras G, et al. Cardiorenal Syndrome: Challenges in Everyday Clinical Practice and Key Points towards a Better Management. *J Clin Med.* 2023;12(12).
122. Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome - A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;152:105-17.
123. Gallo G, Lanza O, Savoia C. New Insight in Cardiorenal Syndrome: From Biomarkers to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6).
124. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation.* 2022;145(6):437-47.

125. Rossignol P. A Step Forward Toward a New Treatment Paradigm in the Cardiorenal Continuum. *JACC Heart Fail.* 2021;9(11):821-3.
126. McCallum W, Sarnak MJ. Cardiorenal Syndrome in the Hospital. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2023;18(7):933-45.
127. McCullough PA, Amin A, Pantalone KM, Ronco C. Cardiorenal Nexus: A Review With Focus on Combined Chronic Heart and Kidney Failure, and Insights From Recent Clinical Trials. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(11):e024139.