

Kognitive Beeinträchtigung bei chronischer Nierenerkrankung

Klinische Manifestation, Pathomechanismen und therapeutische Konsequenzen

Gehirn und Niere sind in besonderer Weise von Kleinstgefäßerkrankungen betroffen. Während die zerebrale Mikroangiopathie im Rahmen der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) zu kognitiver Verlangsamung, zu Störungen der Aufmerksamkeit und kognitiven Flexibilität sowie zu Sprach-, Gedächtnis- und Orientierungsstörungen führt [21], ist die Nephroangiosklerose infolge der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus die häufigste Ursache der chronischen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit [6].

Dass die chronische Nierenerkrankung ein weltweit wachsendes Gesundheitsproblem ist, ist mittlerweile gut bekannt. Ein Viertel bis ein Drittel aller Erwachsenen über 64 Jahre leidet an einer chronischen Nierenerkrankung [24]. Die chronische Nierenerkrankung ist häufig mit Einschränkungen der Kognition assoziiert: 17–50% aller Patienten mit chronischer Nierenerkrankung weisen abhängig von dessen Stadium Einschränkungen der Informationsverarbeitung, der kognitiven Flexibilität, der sprachlichen Leistungen und der Gedächtnisleistungen auf [1, 12, 18, 20]. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Endstadium unter Dialyse haben mehr als 85% aller Patienten Informationsverarbeitungs-, Gedächtnis- und Sprachdefizite [16].

Angesichts der hohen Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung in der Allgemeinbevölkerung und der Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigungen in dieser Patientengruppe besitzen kogniti-

ve Störungen bei chronischer Niereninsuffizienz für den Nephrologen und den Internisten unmittelbare Alltagsrelevanz. Im vorliegenden Beitrag werden die klinische Manifestation und Pathomechanismen kognitiver Störungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz präsentiert und Konsequenzen für die Behandlung der Patienten aufgezeigt.

Neuropsychologische Befunde bei chronischer Nierenerkrankung

Chronisch niereninsuffiziente Patienten weisen typischerweise eine verlangsamte Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeitsstörungen, eine verminderte kognitive Flexibilität, räumliche und zeitliche Orientierungsstörungen, verbale und nichtverbale Gedächtnisstörungen sowie Sprachstörungen (v. a. Defizite der Wortbenennung und Sprachflüssigkeit) auf (Übersichten siehe [11, 14]). Aufgrund erheblicher körperlicher Beschwerden – resultierend aus multiplen Begleiterkrankungen, nicht zuletzt aus der chronischen Niereninsuffizienz selbst – werden kognitive Beeinträchtigungen von den Patienten meist nicht beklagt. Aufgrund krankheitsbedingter Einschränkungen der Alltagsaktivität sind kognitive Beeinträchtigungen für das soziale Umfeld meist unscheinbar. Dies führt dazu, dass geistigen Leistungseinbußen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oft wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird. Dabei ist das Gesundheitsproblem für die Pa-

tienten im Alltag keinesfalls bedeutungslos, sondern beeinträchtigt nicht zuletzt aufgrund einer oft vorhandenen Depressivität die Lebensqualität [19].

Subkortikale arteriosklerotischen Enzephalopathie

Das neuropsychologische Syndrom kognitiver Störungen bei chronischer Nierenerkrankung entspricht weitgehend dem der SAE, die zum klinischen Bild der vaskulären Demenz führen kann. Bedingt durch eine zerebrale Mikroangiopathie kommt es zu chronischen Blutflussstörungen der weißen Substanz, bevorzugt in der Umgebung der Seitenventrikel und im tiefen Marklager. Die chronische Ischämie resultiert in einer Schädigung langstreckiger Faserverbindungen, die zu einer Diskonnektierung subkortikaler und kortikaler Hirnstrukturen führt [5, 9]. Aufgrund ihres Verteilungsmusters betreffen ischämische Marklagerschäden in besonderer Weise Faserverbindungen des frontalen Kortex mit den übrigen Kortexarealen, dem Thalamus und Hirnstamm.

Während beim M. Alzheimer als primär neurodegenerativer Erkrankung zunächst Störungen des Gedächtnisses – namentlich des episodischen Gedächtnisses – und der räumlichen Orientierung im Vordergrund stehen, sind Gedächtnisfunktionen bei vaskulärer Demenz oft vergleichsweise intakt [21]. Kognitive Verlangsamung, Aufmerksamkeitsstörungen, verminderte kognitive Flexibilität und

Tab. 1 Klinisches Bild der vaskulären Demenz bei subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie

Kognition	Kognitive Verlangsamung Frontal-exekutive Defizite: Aufmerksamkeitsstörungen, verminderte Flexibilität, Interferenzanfälligkeit, Defizite bei Handlungsplanung, -initiierung und -umsetzung Störungen der Wortbenennung und Sprachflüssigkeit Visuokonstruktive Störungen und Apraxie Gedächtnis- und Orientierungsstörungen typischerweise erst in späteren Krankheitsstadien stärker ausgeprägt
Affekt/Verhalten	Antriebsstörungen, Affektlabilität, Reizbarkeit, Affektminderung, sozialer Rückzug
Persönlichkeit	Persönlichkeitsverflachung, Apathie
Fokal-neurologische Befunde	Paresen, Parästhesien, Gangstörungen mit Stürzen

Interferenzanfälligkeit sowie Defizite bei der Planung, Initiierung und Umsetzung von Handlungen sind klinisch führend (■ Tab. 1). Letztere neuropsychologische Befunde werden unter dem Begriff der exekutiven Funktionsstörungen zusammengefasst. Die exekutiven Funktionsstörungen sind bei der SAE auf die Diskonnektierung des Frontalhirns von den übrigen Hirnstrukturen zurückzuführen.

Weitere typische Befunde bei SAE sind Störungen der Wortbenennung und der Sprachflüssigkeit (als Ausdruck einer linkshirnigen Schädigung), Apraxie (als Ausdruck einer linkshirnigen Schädigung) und visuokonstruktive Störungen (als Ausdruck einer rechtshirnigen Schädigung; ■ Tab. 1). Die neuropsychologischen Auffälligkeiten werden von Störungen des Affekts und des Antriebs (oft im Sinne eines depressiven Syndroms), von Veränderungen der Persönlichkeit (im Sinne von Persönlichkeitsverflachung und Apathie) und von fokal-neurologischen Auffälligkeiten (Paresen, Parästhesien) begleitet (■ Tab. 1). Häufig treten bereits in frühen Krankheitsstadien Gangstörungen und Stürze auf (■ Tab. 1).

Risikofaktoren kognitiver Beeinträchtigung bei chronischer Nierenerkrankung

Das Ausmaß der renalen Funktionseinschränkung, gemessen durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), prädiziert bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung [12, 18, 22] und bei nierengesunden älteren Menschen [2, 13] den Schweregrad kognitiver Beeinträchtigung. Im Rush

Memory and Aging Project konnte nachgewiesen werden, dass eine um 15 ml/min schlechtere GFR mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistung einhergeht, die einer Alterung der Patienten um etwa 3 Jahre entspricht [2]. Dies verdeutlicht, dass der Einfluss der chronischen Niereninsuffizienz durchaus relevant ist.

Tatsächlich geht die Verschlechterung der Nierenfunktion bei älteren Menschen in Längsschnittstudien mit der Entwicklung kognitiver Leistungseinbußen einher [4]. Das Vorhandensein kognitiver Beeinträchtigung ist unabhängig von vorausgegangenen Schlaganfällen. Der prädiktive Einfluss der GFR ist auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum) und kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit) nachweisbar [4].

In der bevölkerungsbasierten Rotterdam-Studie konnte gezeigt werden, dass eine niedrige GFR in T2-gewichteten Kernspintomographieaufnahmen Hyperintensitäten der weißen Hirnsubstanz prädiziert, welche Ausdruck abgelaufener mikrovaskulärer Blutflussstörungen sind [7, 10]. Der prädiktive Wert persistierte nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, vaskuläre Risikofaktoren (u. a. arterieller Blutdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum) und vorausgegangenen Myokardinfarkt. Der Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und zerebraler Mikroangiopathie weist auf gemeinsame Pathomechanismen von chronischer Nierenerkrankung und SAE jenseits überlappender Risiko-

faktoren hin. Gewebeinflammation und oxidativer Stress dürften eine wesentliche Rolle spielen [14]. Systemische Inflammation, namentlich der Marker Fibrinogen, ist ein etablierter Prädiktor kognitiver Beeinträchtigung im Alter [15].

Einfluss der Dialyse auf die Kognition

Bei Patienten mit hohen Ultrafiltrationsanforderungen treten während der Hämodialyse hypotensionsbedingt kardiale Ischämien mit der Folge eines „myocardial stunning“ auf. Die Ischämien führen zum längerfristigen Verlust der systolischen Herzfunktion mit erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle [3]. Häufigere Hämodialysen mit geringerem Ultrafiltrationsvolumen führen zur Verringerung des Blutdruckabfalls während der Dialyse, zur Verminderung myokardialer Wandbewegungsstörungen und zur Verringerung des C-reaktiven Proteins im Blut [8]. Obwohl die Auswirkungen hoher Ultrafiltrationsraten im Rahmen der Dialysebehandlung auf die zerebrale Hämodynamik bislang nicht systematisch untersucht wurden, sind ähnliche ungünstige Einflüsse auch auf den zerebralen Blutfluss und das Fortschreiten der SAE denkbar.

Neuropsychologische und apparative Diagnostik bei kognitiven Auffälligkeiten

Die Erfassung kognitiver Einschränkungen erfolgt mittels neuropsychologischer Testung. In der klinischen Routine wird oft der MMSE („mini-mental state examination“)- oder der Demtect-Test verwendet; beide haben allerdings eine mäßige Sensitivität in der Erfassung frontal exekutiver Hirnfunktionsstörungen. In der spezialisierteren neuropsychologischen Diagnostik haben sich modifizierte Alzheimer-Testbatterien durchgesetzt, wie die Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog), die um Tests zur Erfassung exekutiver Funktionsstörungen und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit ergänzt wurden (sog. VADAS-cog; [23]). Die neuropsychologische Testung wird mit zerebraler Bildgebung (präferenziell Kernspintomographie des Schädels) und

einer Blutuntersuchung (Erfassung von Elektrolyten, Blutbild, Leber- und Nierenwerten, C-reaktivem Protein, HbA_{1c}, Vitamin B12, Folsäure, TSH als Minimalprogramm) kombiniert.

In der Kernspintomographie stellt sich die SAE durch teils fleckige Hyperintensitäten in T2-gewichteten Schädelaufnahmen dar (Abb. 1). Die Diagnose einer zerebralen Mikroangiopathie kann also – im Gegensatz zur renalen Mikroangiopathie, welche allein bioptisch gesichert werden kann – nicht-invasiv gestellt werden, was für den Nephrologen in der Beurteilung seines Nierenpatienten ggf. eine hilfreiche Zusatzinformation darstellt.

Therapie niereninsuffizienter Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung

Erster Schritt in der Behandlung niereninsuffizienter Patienten mit kognitiven Störungen ist die Behandlung der Niereninsuffizienz mit adäquater Zufuhr von Flüssigkeit zur Stabilisierung der Nierenfunktion, zum Ausgleich evtl. vorhandener Elektrolytstörungen und zur Senkung erhöhter Phosphatspiegel. Basierend auf den oben genannten Konzepten sollte die Stabilisierung der Nierenfunktion günstige Auswirkungen auf die mikrovaskuläre Gefäßfunktion, die zerebrale Hämodynamik und die Gewebeerkrankung haben.

Die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren ist nicht nur zur Verhinderung des Fortschreitens der chronischen Nierenerkrankung, sondern auch zur Vorbeugung kognitiver Leistungseinbußen wichtig.

Ein evtl. bestehender Bluthochdruck als häufigste Ursache sowohl der chronischen Nierenerkrankung als auch der SAE sollte konsequent therapiert werden. Die Behandlung eines Diabetes mellitus sollte gemäß derzeitiger Studienlage nur noch mäßig strenge HbA_{1c}-Zielwerte anstreben (<7,5%), um der Entwicklung von Hypoglykämien vorzubeugen. Die Wirksamkeit von Statinen in der Prävention ist weder bei Demenzerkrankungen noch bei Dialysepatienten belegt.

Bei ausgeprägteren Gedächtnisstörungen, die die Kriterien eines demenziellen

Nephrologe 2013 · 8:323–326 DOI 10.1007/s11560-012-0739-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

D.M. Hermann · W. Grotz

Kognitive Beeinträchtigung bei chronischer Nierenerkrankung. Klinische Manifestation, Pathomechanismen und therapeutische Konsequenzen

Zusammenfassung

Angesichts ihrer hohen Prävalenz besitzen kognitive Auffälligkeiten bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unmittelbare praktische Relevanz. Charakterisiert durch kognitive Verlangsamung, Aufmerksamkeitsdefizite, Störungen der Planung, Initiierung und Umsetzung von Handlungen, sowie Sprach- und Gedächtnisstörungen ist die kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz meist Folge einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie. Letzterer liegt in der Regel eine systemische Mikroangiopathie zugrunde, die sich im Gehirn vor allem in der weißen Substanz manifestiert und kernspintomographisch durch Hyperintensitäten in T2-gewichteten Sequenzen nachgewiesen werden kann.

Die Therapie umfasst die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, der gemeinsamen Risikofaktoren von chronischer Nierenerkrankung und subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie sowie, bei Vorliegen des Vollbilds einer Demenz, ggf. die Verordnung von Antidementiva.

Schlüsselwörter

Chronische Niereninsuffizienz · Frontal-exekutive Funktionsstörung · Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie · Vaskuläre Demenz · Zerebrale Mikroangiopathie

Cognitive impairment in chronic kidney disease. Clinical manifestation, pathomechanisms and therapeutic consequences

Abstract

In view of the high prevalence, cognitive abnormalities have a direct relevance in patients with chronic kidney disease. Characterized by cognitive slowing, attention deficits, disturbances in the planning, initiation and implementation of actions as well as language and memory deficits, cognitive impairment in patients with chronic kidney disease is mostly the consequence of subcortical arteriosclerotic encephalopathy. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy usually results from systemic microangiopathy, which in the brain is most strongly manifested in the white matter. In magnetic resonance

imaging, hyperintensities in T2-weighted images can be detected. Therapeutic approaches involve the treatment of chronic kidney disease, management of joint risk factors of chronic kidney disease and subcortical arteriosclerotic encephalopathy and the prescription of anti-dementia drugs for patients with the clinical symptoms of dementia.

Keywords

Chronic renal insufficiency · Frontal executive dysfunction · Subcortical arteriosclerotic encephalopathy · Vascular dementia · Cerebral small vessel disease

Syndroms erfüllen, sollte an das Vorliegen eines M. Alzheimer gedacht werden, der durch die zur Niereninsuffizienz führenden vaskulären Risikofaktoren ebenfalls begünstigt wird [21]. Charakteristisch für M. Alzheimer sind alltagsrelevante episodische Gedächtnisstörungen und Störungen der räumlichen und zeitlichen Orientierung. In der Kernspintomographie des Schädels findet man typischerweise bereits im Frühstadium eine mediale Temporallappenatrophie [21]. Im Liquor sind im Regelfall eine Verminderung des β -Amyloid₁₋₄₂-Peptids und eine Erhöhung des Tau-Proteins und des Phospho-Tau-Proteins erkennbar [21]. Therapie der

Wahl beim demenziellen Syndrom sind Cholinesterasehemmer oder der NMDA-Antagonist Memantine einzeln oder in Kombination. Bei der medikamentösen Therapie sollte beachtet werden, dass der NMDA-Antagonist Memantine renal ausgeschieden wird, weshalb bei Niereninsuffizienz Dosisreduktionen erforderlich sind, sofern nicht auf Cholinesterasehemmer ausgewichen werden kann.

Vor dem Hintergrund der besonderen Disposition sollten bei abrupter Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Blasen- oder Atemwegsinfekten als Ursache der kognitiven Verschlechterung gefahndet werden. Psycho-

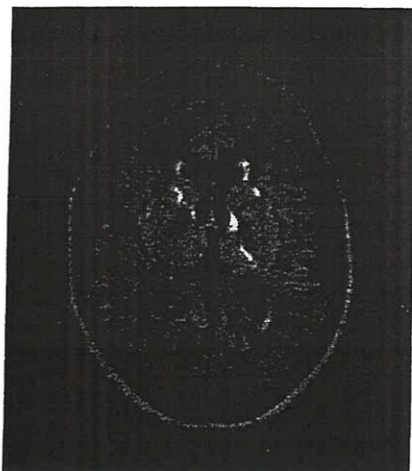


Abb. 1 ▲ FLAIR („fluid attenuated inversion recovery“-Sequenz der Kernspintomographie einer Patientin mit SAE: In dieser T2-gewichteten Aufnahme stellen sich chronisch ischämische Läsionen der weißen Substanz hyperintens (also hell) dar. Beachte die beidseitigen Hyperintensitäten in der Umgebung des Vorderhorns der Seitenventrikel und der inneren Kapsel

trope Medikamente, namentlich Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine, können auch bei nierengesunden Patienten ungünstige Einflüsse auf die Kognition haben. Beachtet werden sollte, dass die Elimination einiger Antidepressiva (z. B. Amitriptylinoxid, Venlafaxin, Reboxetin) bei Niereninsuffizienz vermindert ist [17]. Angesichts der Notwendigkeit multipler Medikamentenverordnungen sollten Psychopharmaka bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung nur mit scharf umrissener Indikation verordnet werden.

Fazit

- Das Vorliegen einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie als Begleiterkrankung einer chronischen Nierenerkrankung ist klinisch an kognitiver Verlangsamung, Aufmerksamkeitsdefiziten, Planungs- und Handlungsstörungen sowie Sprach- und Gedächtnisstörungen erkennbar.
- Die zugrunde liegende zerebrale Mikroangiopathie ist kernspintomographisch durch T2-Hyperintensitäten in der weißen Substanz des Gehirns nachweisbar, die Ausdruck chronischer Blutflussstörungen sind.

- Die Therapie beinhaltet die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, die Behandlung der gemeinsamen Risikofaktoren von chronischer Nierenerkrankung und subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie und, bei Vorliegen des Vollbilds einer Demenz, die Verordnung von Antidementiva.

Korrespondenzadressen



Prof. Dr. D.M. Hermann
Lehrstuhl für vaskuläre Neurologie und Demenz, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Essen Hufelandstr. 55, 45122 Essen dirk.hermann@uk-essen.de



Prof. Dr. W. Grotz
Klinik für Innere Medizin II, Alfried-Krupp - Krankenhaus Essen Alfried-Krupp-Str. 21, 45131 Essen innere2@krupp-krankenhaus.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Abdel-Kader K, Dew MA, Bhatnagar M et al (2010) Numeracy skills in CKD: correlates and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1566–1573
2. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA et al (2009) Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 73:920–927
3. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW (2009) Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1925–1931
4. Davey A, Elias MF, Robbins MA et al (2012) Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol Dial Transplant* [Epub ahead of print]
5. Dichgans M, Zietemann V (2012) Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke* 43:3137–3146
6. El Nahas AM, Bello AK (2005) Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 365:331–340
7. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A et al (2008) Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* 39:55–61
8. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B et al (2011) Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1326–1332
9. Jellinger KA (2007) The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol* 113:349–388
10. Khatri M, Wright CB, Nickolas TL et al (2007) Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 38:3121–3126
11. Koushik NS, McArthur SF, Baird AD (2010) Adult chronic kidney disease: neurocognition in chronic renal failure. *Neuropsychol Rev* 20:33–51
12. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K (2004) Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 52:1863–1869
13. Kurella M, Chertow GM, Fried LF et al (2005) Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 16:2127–2133
14. Madero M, Gul A, Sarnak MJ (2008) Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial* 21:29–37
15. Marioni RE, Deary IJ, Murray GD et al (2011) Genetic associations between fibrinogen and cognitive performance in three Scottish cohorts. *Behav Genet* 41:691–699
16. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS et al (2006) Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 67:216–223
17. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C (2012) Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 27:3736–3745
18. Nulsen RS, Yaqoob MM, Mahon A et al (2008) Prevalence of cognitive impairment in patients attending pre-dialysis clinic. *J Ren Care* 34:121–126
19. Soni RK, Weisbord SD, Unruh ML (2010) Health-related quality of life outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:153–159
20. Thornton WL, Shapiro RJ, Deria S et al (2007) Differential impact of age on verbal memory and executive functioning in chronic kidney disease. *J Int Neuropsychol Soc* 13:344–353
21. Todica O, Wiltfang J, Hermann DM (2010) Vaskuläre Demenz. In: Hermann DM, Steiner T, Diener H-C (Hrsg) *Vaskuläre Neurologie*. Thieme, Stuttgart, S 269–276
22. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M et al (2010) Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 58:338–345
23. Ylikoski R, Jokinen H, Andersen P et al (2007) Comparison of the Alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale and the vascular dementia assessment scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The LADIS Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24:73–81
24. Zhang QL, Rothenbacher D (2008) Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 8:117