

Aus dem Institut/der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Berlin Buch

**DISSERTATION**

Einfluss interventioneller Therapie von Nierenarterienstenosen auf den  
arteriellen Blutdruck, auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Caroline Fijalek

aus Neustrelitz

Datum der Promotion: 26.02.2016

Meinen Kindern Vincent Jonathan ,  
Niclas Hugo und meinem Mann  
Jan Fijalek gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis:</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1. Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>12</b>
2.1. Historischer Überblick.....	12
2.2. Nierenarterienstenose- Einführung.....	14
2.2.1. Fibromuskuläre Dysplasie.....	15
2.2.2. Atherosklerotische Nierenarterienstenose.....	15
2.2.3. Risikofaktoren der Atherosklerose.....	16
2.3. Folgen der Nierenarterienstenose.....	17
2.3.1. Renovaskuläre Hypertonie.....	17
2.3.2. Ischämische Nephropathie.....	18
2.4. Diagnostik der atherosklerotischen Nierenarterienstenose.....	20
2.4.1. Klinik der Nierenarterienstenose.....	20
2.4.2. Bildgebende Diagnostik.....	21
2.4.3. Biomarker.....	24
2.5. Therapie der atherosklerotischen Nierenarterienstenose.....	24
2.5.1. Medikamentöse Therapie:.....	24
2.5.2. Interventionelle Verfahren:.....	25
2.6. Vergleich klinischer Studien und Register.....	27
2.7. Fragestellung.....	28
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
3.1. Definition der ANAS.....	29
3.2. Interventionelles Vorgehen.....	29
3.3. Renale Angiographie.....	30
3.4. Koronarangiographie.....	30
3.5. Perkutane Transluminale Angioplastie.....	31
3.6. Stentimplantation.....	31
3.7. Beobachtungszeitraum.....	31
3.8. Meßinstrumente.....	32
3.8.1. Erfassung des nicht invasiven Blutdruckes.....	32
3.8.2. Laborwerte.....	32
3.9. Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	33
3.9.1. Metabolisches Syndrom.....	33
3.9.2. kardiovaskuläre Risikoberechnung.....	35
3.9.3. New York Heart Association-Classification.....	35
3.9.4. Schweregrade der Angina pectoris.....	35
3.10. Medikation.....	36
3.11. Follow up.....	36
3.12. Statistische Analysen.....	36

<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1. Charakterisierung ANAS versus Kontrollgruppe</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1.1 Primärergebnisse - Charakterisierung des Gesamtkollektives präinterventionell</b>	<b>38</b>
4.1.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur .....	39
4.1.1.2. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen .....	39
4.1.1.3. Koronare Gefäßerkrankung, Schweregrad der Angina pectoris, Schweregrad der Linksherzinsuffizienz ANAS versus Kontrollgruppe .....	40
4.1.1.4. Blutdruckmedikamente .....	41
4.1.1.5. Labor .....	41
4.1.1.6. Blutdrücke nicht invasiv .....	43
4.1.1.7. invasive Blutdruckmessung .....	45
<b>4.1.2. Adjustierung</b> .....	<b>46</b>
<b>4.1.3. Follow up</b> .....	<b>49</b>
<b>4.1.4. Langzeitbeobachtung</b> .....	<b>50</b>
4.1.4.1. Langzeitbeobachtung Kategorien .....	50
4.1.4.2. Mortalitätsdaten .....	50
<b>4.1.5. ANAS als unabhängiger Prädiktor</b> .....	<b>51</b>
<b>4.2. Charakterisierung ANAS versus ANAP</b> .....	<b>53</b>
<b>4.2.1. Primärergebnisse – Charakterisierung der Gruppen ANAS versus ANAP         präinterventionell</b> .....	<b>53</b>
4.2.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur .....	53
4.2.1.2. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen .....	53
4.2.1.3. Koronare Gefäßerkrankung, Schweregrad der Angina pectoris, Schweregrad der Linksherzinsuffizienz ANAS versus ANAP .....	54
4.2.1.4. Blutdruckmedikamente .....	54
4.2.1.5. Labor .....	55
4.2.1.6. Blutdrücke nicht invasiv .....	56
4.2.1.7. Invasive Blutdruckmessung .....	57
<b>4.2.2. Follow up</b> .....	<b>58</b>
<b>4.2.3. Langzeitbeobachtung</b> .....	<b>59</b>
4.2.3.1. Langzeitbeobachtung Kategorien .....	59
4.2.3.2. Mortalität .....	59
<b>4.2.3. ANAP als unabhängiger Prädiktor</b> .....	<b>60</b>
<b>4.3. Charakterisierung ANAS interveniert versus konservativ</b> .....	<b>62</b>
<b>4.3.1. Primärergebnisse – Charakterisierung der Gruppen ANAS interveniert versus         konservativ präinterventionell</b> .....	<b>62</b>
4.3.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur .....	62
4.3.1.2. Risikofaktoren und kardiovaskuläre Endorganschäden .....	63
4.3.1.3. Koronare Gefäßerkrankung ANAS konservativ versus ANAS interveniert .....	64
4.3.1.4. Blutdruckmedikamente .....	64
4.3.1.5. Labor .....	65
4.3.1.6. Blutdrücke nicht invasiv .....	65
4.3.1.7. Invasive Blutdruckmessung .....	66
<b>4.3.2. Follow up</b> .....	<b>67</b>
<b>4.3.3. Langzeitbeobachtung</b> .....	<b>67</b>
4.3.3.1. Mortalität .....	67
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>68</b>
<b>5.1. ANAS und Mortalität</b> .....	<b>68</b>
<b>5.2. ANAS und Morbidität</b> .....	<b>71</b>

<b>5.3. Biomarker bei ANAS .....</b>	<b>76</b>
<b>5.4. Therapie einer ANAS.....</b>	<b>80</b>
<b>5.5. Klinischer Verlauf von ANAP.....</b>	<b>86</b>
<b>5.6. Limitationen.....</b>	<b>87</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung: .....</b>	<b>102</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>103</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>105</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>106</b>

## **Abkürzungsverzeichnis:**

A.:	Arteria
Abb.:	Abbildung
ACC:	American College of Cardiology
ACE:	Angiotensin converting enzym
AHA:	American Heart Association
ANAS:	atherosklerotische Nierenarterienstenose
ANAP:	atherosklerotische Nierenarterienplaque
bds:	beidseits
BNP:	brain natriuretic peptide
CCS:	Canadian Cardiovascular Society
CORAL:	Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions
CRP:	C-reaktives Protein
dias:	diastolisch
DRASTIC:	Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative
FMD:	Fibromuskuläre Dysplasie
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate
ggf:	gegebenenfalls
hs CRP:	Highly-sensitive reactive Protein C
INP:	ischämische Nephropathie
IDF:	Internationale Diabetes Föderation
KHK:	koronare Herzerkrankung
MDRD-Formel:	Modification of Diet in Renal Disease
MLD:	minimaler Lumendurchmesser
MPA:	Matched-pairs-Analyse
mmHg	mm Quecksilbersäule
NCEP-ATP III	National Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults
NKF:	National Kidney Foundation
KDQUI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
o.g.	oben genannt
Pat.:	Patienten
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF:	Platelet-derived growth factor
PSM:	Propensity-Score-Matching
PTRA:	perkutane transluminale renale Angioplastie
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REF:	Referenzgefäßdurchmesser
RR:	nach dem Erfinder der apparativen Blutdruckmessung Scipione Riva-Rocci
RVH:	Renovaskuläre Hypertonie
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences von der Softwarefirma IBM

STAR:	The benefit of Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Prevention for Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery
sys:	systolisch
TGFβ:	Transforming growth factor β
TIA:	transischämische Attacke
Trop I:	Troponin I
vs.	versus
WHO:	World Health Organisation

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Pathophysiologie der Atherosklerotische Nephropathie Modifiziert nach Fischer .....	20
Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gruppen des gesamten Patientenkollektives n=1561.....	38
Abb. 3: Häufigkeitsverteilung in Bezug auf Alter und die Nierenarterienklassifikation des gesamtes Patientenkollektiv n=1435 .....	39
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Substanzenklassen der Antihypertensiva Vergleich der Pat. mit einer ANAS: n=171 und Pat. ohne ANAS: n=1264 .....	41
Abb. 5: eGFR [mg/dl] im Serum Vergleich der Pat. mit einer ANAS: n=171 und Pat. ohne ANAS: n=1264.....	42
Abb. 6: BNP im Serum Vergleich Patienten mit einer ANAS und der Kontrollgruppe.....	43
Abb. 7: hsCRP im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe .....	43
Abb. 8: Troponin I im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe .....	43
Abb. 9: Blutdruck systolisch vor Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe .....	44
Abb. 10: Blutdruck diastolisch vor Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe .....	44
Abb. 11: Blutdruck systolisch nach Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe .....	44
Abb. 12: Blutdruck systolisch nach Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe .....	44
Abb. 13,14: Invasiv gemessener systolischer und diastolischer Blutdruck bei Pat. mit ANAS versus Pat. ohne ANAS .....	45
Abb. 15: Invasiv gemessener Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck (LVEDP) bei Pat. mit ANAS n=171 versus Kontrollpatienten: n=1264.....	46
Abb. 16: Mortalitätsdaten bei Pat. mit ANAS versus Kontrolle.....	50
Abb. 17: Prädiktor für das Vorhandensein einer Koronaren Herzkrankheit.....	51
Abb. 18: Prädiktor für die Schwere einer Koronaren Herzkrankheit.....	52
Abb. 19: Prädiktor für die Mortalität .....	52
Abb. 20: BNP im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und Pat. mit ARAP .....	56
Abb. 21: hsCRP im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und Pat. mit ARAP.....	56
Abb. 22, 23: Invasiv gemessener systolischer und diastolischer Blutdruck bei Pat. mit ANAS versus Pat. mit ANAP .....	57
Abb. 24: Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck bei Pat. mit ANAS vs. ANAP ....	58
Abb. 25: Mortalitätsdaten bei Patienten mit ANAS versus Pat. mit ANAP .....	59
Abb. 26: Prädiktor für das Vorhandensein einer Koronaren Herzkrankheit.....	60
Abb. 27: Prädiktor für die Schwere einer Koronaren Herzkrankheit.....	61
Abb. 28: Prädiktor für die Mortalität .....	61
Abb. 29: Ätiologie und Stenosegradeinteilung der intervenierten ANAS Pat.....	62

Abb. 30: Häufigkeitsverteilung in Bezug auf Alter und die Nierenarterienklassifikation ANAS-Pat. interveniert versus konservativ.....	63
Abb. 31: Nierenfunktion eGFR Pat. ANAS konservativ(n=75) versus ANAS interveniert (n=96).....	65
Abb. 32: Nicht invasiv gemessener systolischer Blutdruck vor Intervention bei ANAS Pat. interveniert n= 96 vs. mit ANAS Pat. konservativ n=75 Blutdruck systolisch.....	66
Abb. 33: Nicht invasiv gemessener systolischer Blutdruck nach Intervention bei ANAS Pat. interveniert n= 96 vs. mit ANAS Pat. konservativ n=75 Blutdruck systolisch.....	66
Abb. 34: Mortalitätsdaten bei Pat. mit ANAS interveniert vs. Pat. mit ANAS konservativ .....	67

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Risikofaktoren der Atherosklerose.....	16
Tabelle 2: Klinische Manifestation, welche mit einer Nierenarterienstenose verbunden werden können .....	20
Tabelle 3: Klassifikation der Nierenarterienstenose .....	21
Tabelle 4: Einteilung der Evidenzgrade .....	23
Tabelle 5: ACC/AHA Guidelines für Screeningverfahren für Nierenarterienstenose .....	23
Tabelle 6: ACC/AHA Indikationen für eine Revaskularisierung einer ANAS .....	26
Tabelle 7: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mmHg .....	32
Tabelle 8: Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms nach WHO 1999.....	34
Tabelle 9: New York Heart Association- Classification.....	35
Tabelle 10: Schweregrade der Angina pectoris.....	36
Tabelle 11: Charakteristika Alter und Geschlecht ANAS versus Kontrollegruppe.....	39
Tabelle 12: Kardiovaskuläre Komorbiditäten ANAS versus Kontrollgruppe .....	40
Tabelle 13: Angiographisch dokumentierte koronare Gefäßerkrankung (KHK) ANAS versus Kontrollgruppe .....	40
Tabelle 14: Angina pectoris (CCS-Klassifikation) ANAS versus Kontrollgruppe.....	41
Tabelle 15: Laborwerte ANAS versus Kontrollpatienten .....	42
Tabelle 16: Biomarker ANAS versus Kontrollpatienten .....	43
Tabelle 17: Blutdrücke nicht invasiv ANAS versus Kontrollpatienten .....	44
Tabelle 18: invasiv gemessene Blutdruckwerte .....	45
Tabelle 19: Adjustierung ANAS versus Kontrolle .....	46
Tabelle 20: Follow up Nicht invasiv gemessener Blutdruck .....	49
Tabelle 21: Langzeitbeobachtung Fragebogen .....	50
Tabelle 22: Charakteristika Alter und Geschlecht der Patientengruppe der ANAS versus ANAP .....	53
Tabelle 23: Kardiovaskuläre Komorbiditäten ANAS versus ANAP.....	53
Tabelle 24: Angiographisch dokumentierte koronare Gefäßerkrankung (KHK) ANAS vs. ANAP .....	54
Tabelle 25: Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society -Classification) ANAS vs. ANAP .....	54
Tabelle 26: Blutdruckmedikamente ANAS versus ANAP .....	55
Tabelle 27: Laborwerte der Patientengruppen ANAS versus ANAP .....	55
Tabelle 28: Biomarker ANAS versus ANAP.....	56
Tabelle 29: Blutdrücke nicht invasiv ANAS-Gruppe versus ANAP-Gruppe.....	57
Tabelle 30: Invasiv gemessene Druckwerte ANAS versus ANAP.....	57
Tabelle 31: Follow up Nicht invasiv gemessener Blutdruck .....	58
Tabelle 32: Langzeitbeobachtung Fragebogen .....	59
Tabelle 33: Kardiovaskuläre Komorbiditäten ANAS konservativ versus ANAS interveniert...	64

Tabelle 34: Angiographisch dokumentierte koronare Gefäßerkrankung (KHK) ANAS versus Kontrollgruppe .....	64
Tabelle 35: Blutdruckmedikamente ANAS konservativ versus interveniert .....	64
Tabelle 36: Labordaten ANAS konservativ vs. ANAS interveniert .....	65
Tabelle 37: Blutdrücke nicht invasiv ANAS-konservativ versus interveniert .....	66
Tabelle 38: Blutdrücke invasiv ANAS-konservativ versus interveniert .....	67

## **1. Zusammenfassung**

**Einleitung:** Die Atherosklerotischen Nierenarterienstenose (ANAS) ist ein Prädiktor für erhöhte Morbidität und Mortalität. In wiefern eine ANAS den arteriosklerotischen Prozess beschleunigt oder ob eine ANAS ausschließlich die Folge einer generalisierten Atherosklerose ist, bleibt unklar. Bisher hat sich kein einheitlicher Therapiestandard etabliert und wird von den verschiedenen Fachgruppen und Therapiezentren sehr unterschiedlich gehandhabt. In der vorliegenden Arbeit soll die Bedeutung der ANAS auf die Blutdruckeinstellung und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, sowie der Effekt einer Beseitigung der Stenose durch interventionelle Revaskularisierung oder Stenting aufgezeigt werden.

**Methoden:** Wir bildeten von 1561 hypertensiven Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, die Nierenarterien ab und verfolgten dieser Kohorte über 9 Jahre (Range: 2,4 bis 15,1 Jahre, Median 31,2 Monate, Interquartilbereich: 13,4 / 52,9 Monate). Alle Patienten erhielten Aspirin, Renin-Angiotensin-System-Blocker, Statine und Betablocker. Hunderteinundsiebzig Patienten hatten eine ANAS mit einem Stenosedurchmesser größer 50% und 126 Patienten eine arteriosklerotischen Plaque (ANAP) ohne eine signifikante Stenose.

Von den 171 ANAS-Patienten erhielten 96 Patienten eine Dilatation mit ggf. Stenteinlage der betroffenen Nierenarterien. 75 der ANAS-Patienten erhielten ausschließlich eine medikamentöse Therapie. Unsere Interventionspatienten waren vom Risikoprofil vergleichbar mit den Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten. Ob ein Patient eine Intervention erhielt, unterlag dem klinischen Urteil des behandelnden Arztes.

**Ergebnisse:** Die gemessenen Blutdruckwerte waren in ANAS, ANAP und Nicht-ANAS-Patienten nicht unterschiedlich. Nach Adjustierung der kardiovaskulären Risikofaktoren durch Propensity-Score-Matching (PSM) und Matched-Pairs-Analysen (MPA), hatten die ANAS-Patienten eine niedrigere Ejektionsfraktion des Herzens und häufiger eine koronare Herzkrankheit (KHK) als die Nicht-ANAS-Patienten. Das gleiche galt für die Werte des brain natriuretischen Peptids, Troponin I und highly sensitive C-reaktives Protein. Über einen Zeitraum von 9 Jahren starben mehr ANAS-Patienten als Nicht-ANAS-Patienten (34% vs 23%,

p <0,5). Die Prävalenz der KHK war in den ANAP-Patienten höher als bei den Nicht-ANAS-Patienten und niedriger als in den ANAS-Patienten. Die Mortalitätsrate der ANAP Patienten betrug nach 9 Jahren 37% und war nicht signifikant größer als bei den ANAS Patienten.

Die systolisch gemessenen Blutdrücke waren bei den Interventionspatienten gegenüber den medikamentös behandelten ANAS-Patienten vor der Therapie ( $143,3 \pm 18,04$  mmHg vs.  $138,5 \pm 15,16$  mmHg; PSM: p=0,03) und im Follow up ( $138,1 \pm 17,36$  mmHg vs.  $130,5 \pm 16,96$  mmHg; PSM: p=0,02) signifikant erhöht. Die Mortalitätsrate war nach 9 Jahren in beiden Gruppen ANAS-intervenierte versus ANAS-konservativ nicht signifikant verschieden (35,2% vs. 33,8%; p=0,88).

**Schlussfolgerungen:** Die Atherosklerotischen Nierenarterienstenose ist ein Marker für die Schwere der Atherosklerose und nicht der ursächliche Faktor für die Progression der Atherosklerose zu sein.

Nach unseren Erhebungen konnten eine interventionelle Therapie der Nierenarterienstenose keine signifikanten Verbesserungen des Blutdrucks oder der Reduktion von kardiovaskulären oder renalen Ereignissen, sowie der Mortalität erzielen.

## **1.1. Abstract**

**Background:** Atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) is a predictor of increased morbidity and mortality. However, whether ARAS itself accelerates the arteriosclerotic process or whether ARAS is solely the consequence of atherosclerosis is unclear. So far there is no uniform standard of care has been established and is handled very differently by the various professional groups and therapy centers. In the present work, the importance of ANAS on blood pressure control and cardiovascular morbidity and mortality, as well as the effect of eliminating the stenosis by interventional revascularization or stenting should be shown.

**Methods:** We imaged renal arteries of 1561 hypertensive patients undergoing coronary angiography and followed this cohort for 9 years (range 2.4-15.1 years, median 31.2 months, interquartile range, 13.4/52.9 months). All patients received aspirin, renin-angiotensin system blockade, statins and beta blockade as indicated. One hundred seventy-one patients had ARAS >50% diameter stenosis and 126 patients an arteriosclerotic plaque (ARAP) without significant stenosis.

Of the 171 ARAS patients 96 patients received a dilation with possibly stenting of the affected renal arteries. 75 of ARAS patients received only drug therapy. Our intervention patients were

from the risk profile comparable to the patients who received drug therapy. Whether or not a patient received an intervention, subject to the clinical judgment of the treating physician.

**Results:** Blood pressures were not different in ARAS, ARAP and non-ARAS patients. After adjustment for cardiovascular risk factors by propensity scores and matched pairs analysis, ARAS patients had a lower ejection fraction and more coronary disease (CAD) than non-ARAS patients. The same was true for brain natriuretic peptide values, troponin I and highly sensitive C-reactive protein. Over 9-years, more ARAS patients died for any cause (34% vs 23%,  $P < 0.5$ ). The prevalence of CAD in ARAP patients was higher than in non-ARAS patients and lower than in ARAS patients. The mortality of ARAP patients at 9 years was 37%, not different from the ARAS patients.

The systolic blood pressures were measured in the intervention patients compared with the medicated ANAS patients before therapy ( $143.3 \pm 18.04$  mmHg vs.  $138.5 \pm 15.16$  mmHg; PSM:  $p = 0.03$ ) and in the follow-up ( $138.1 \pm 17.36$  mmHg vs.  $130.5 \pm 16.96$  mmHg; PSM:  $p = 0.02$ ) were significantly increased. The mortality rate was not after 9 years in both groups ANAS-intervened versus ANAS -conservative significantly different (35.2% vs. 33.8%;  $p = 0.88$ ).

**Conclusions:** Atherosclerotic renal artery disease appears to be marker for the severity of atherosclerosis rather than a causative factor for atherosclerosis progression.

Our surveys have experienced no significant improvements in blood pressure, or reduction of cardiovascular or renal events, and mortality by interventional treatment of the renal artery stenosis.

## **2. Einleitung**

Eine der häufigsten Ursachen der sekundären Hypertonie sind renovaskuläre Erkrankungen mit einem Anteil von bis zu 2% im unselektierten Krankengut und die weniger als 5% aller Blutdruckpatienten betrifft [1, 2]. In selektionierten Blutdruckspezialprechstunden kann eine renovaskuläre Hypertonie jedoch häufiger vorhanden sein [3]. Unter renovaskulärem Bluthochdruck versteht man einen Anstieg des Blutdrucks durch die ein- oder doppelseitige Minderdurchblutung der Niere durch Stenose oder Verschluss beispielsweise der A. renalis [4]. In 75% der Fälle ist eine atherosklerotische Nierenarterienstenose (ANAS) und in ca. 25% der Fälle eine fibrodysplastische Nierenarterienstenose ursächlich [5]. Weitere seltene Ursachen sind die renale arteriovenöse Fistel, die Arteriitis der Nierenarterien, die Aorten- und Nierenarteriendissektion, Coarctatio aortae abdominalis, die Nierenarterienembolie, eine Tumorkompression und Komplikationen nach Nierentransplantationen [6].

Die ANAS tritt häufig in Kombination mit einer Hypertonie und einer chronischen Niereninsuffizienz auf. Der genaue Zusammenhang ist noch unklar [7].

Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung und dem damit verbundenem vermehrten Auftreten von Atherosklerose stellt die Behandlung einer ANAS weiterhin eine Herausforderung dar [8]. Neben der konsequenten medikamentösen antihypertensiven Therapie, ist die interventionelle Therapie wie die perkutane transluminale renale Angioplastie und die Stenteinlage eine mögliche Therapieoption.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss der interventionellen Therapie der ANAS auf den arteriellen Blutdruck, auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität diskutiert werden.

### **2.1. Historischer Überblick**

Die ersten Beobachtungen über Zusammenhänge zwischen Erkrankungen der Niere und Symptomen der arteriellen Hypertonie wie eine Linksherzhypertrophie stellte 1836 Richard Bright (1789-1858) her. Er führte die Hypertrophie auf einen erhöhten Widerstand in den kleinen Gefäßen zurück [9-11].

1868 nahm George Johnson (1818-1896) an, dass hyaline fibroid (atherosklerotische) Veränderungen in den Nierenarterien das Ergebnis der Niereninsuffizienz sei [12, 13]. Diese Hypothese wurde nicht von William Withney Gull (1816-1890) geteilt. Er fand zusammen mit Henry Gawen Sutton (1837-1891) die "arterio-capillary fibrosis", was heute als Arteriosklerose bekannt ist, in den kleinen Gefäßen von vielen Organen des arteriellen Systems, ins Besondere in den Nieren und dem Herzen, welches sich häufig als hypertrophiert darstellte. Die beiden Wissenschaftler sahen die Arteriosklerose als eine Ursache der Nierenerkrankungen und der Linksherzinsuffizienz und nicht als Folge [14].

Ende des 19. Jahrhunderts entdeckten der finnische Physiologieprofessor Robert Tigerstedt (1853-1923) und sein Assistent, Mitarbeiter des Karolinska Institut in einer Kaninchenniere die blutdrucksenkende Substanz Renin. Sie erklärten, dass der Zusammenhang zwischen der Niereninsuffizienz und der kardialen Hypertrophie, auf die Freisetzung von einer vasoaktiven Substanz basiere, die einen direkten Einfluss auf die Kontraktion der Blutgefäße hätte [15].

Viele Versuche waren notwendig, um ein Model zu entwickeln, welches eine arterielle Hypertonie durch Beeinflussung der Nierenfunktion darstellte. Das erste erfolgreiche Experiment gelang dem Pathologen Harry Goldblatt (1891-1977) im Jahre 1934 [16]. Er führte ein Experiment an Hunden durch, indem er den Tieren die Nierenarterie partiell mit einer Silberklemme verengte und dadurch eine reversible Hypertonie verursachte. Trotz der Tatsache, dass mehr als 50 Jahre vergangen sind, ist der genaue Mechanismus des Renin-Angiotensin Systems und die Auswirkungen auf die Entwicklung eines renalen arteriellen Blutdrucks noch nicht aufgeklärt (1). 1938 sahen der Urologe Wyland F. Leadbretter (1907-1974) und Carl Burkland die Nephrektomie als möglichen kurativen Ansatz zur Heilung der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit einer unilateralen Nierenerkrankung [17]. 1954 entwickelte J. E. Howard einen Nierenfunktionstest basierend auf bilaterale urethrale Katheter, um die ischämische Niere zu finden [18]. 1957 wurden die Ergebnisse der ersten Patienten mit erfolgreicher transaortalen Endarteriektomie einer ANAS publiziert [19]. Die Methode der Darstellung der Läsionen an der Nierenarterie und die Möglichkeit der chirurgischen Intervention der ANAS schien näher zu rücken [20]. Im weiteren Verlauf konnte auch bei einigen normotensive Patienten, die sich einer Arteriographie aus anderen Gründen unterzogen, eine Nierenerkrankung festgestellt werden [21]. Das Vorhandensein einer ANAS schien nicht ausreichend für die Indikationsstellung der chirurgischen Intervention. Die praktische Definition einer renovaskulären Hypertonie war, dass eine Hypertonie durch eine Nierenerkrankung hervorgerufen werde und durch Korrektur der Ursache oder Nephrektomie wieder geheilt werden könne [22].

Es wurde klar, dass nicht aus jeder ANAS eine renovaskuläre Hypertonie resultierte. 1938 stellten Mann und Koautoren dar, dass eine Stenose von mehr als 70% erst hämodynamisch relevant sei [23]. Die Patienten mit einer hämodynamisch relevanten ANAS herauszufiltern, gewann zunehmend an Bedeutung. Bisher gab es keine spezifischen klinischen Symptome, die auf eine ANAS hinwiesen [24]. Nierenfunktionsstudien fanden heraus, dass die betroffene Niere nur minimal zur gesamten Nierenfunktion beiträgt. Daraus resultiert, die Bedeutung der Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) der betroffenen Niere, bevor eine Nephrektomie durchgeführt wurde [25]. Patienten mit einer Niereninsuffizienz, bedingt durch eine renovaskuläre Hypertonie, wurden beobachtet und ausgewählt nach einer konservativer Therapie bei Patienten mit normalem Blutdruck [26]. Die begrenzten Daten, lassen vermuten, dass die ANAS, eine fortschreitende Erkrankung sei, die im Verlauf progredient zunehme [27]. Serielle angiographische Studien über durchschnittlich 52 Monaten in 85 Patienten mit arteriosklerotischer Erkrankung zeigten 37 Patienten mit progressiver Obstruktion. Ein totaler Verschluss war in 14 Patienten zu verzeichnen, welche besonders in Patienten mit einem Stenosegrad größer 75% auftrat. Eine Verminderung der Nierenfunktion zeigte sich mehr in den Patienten mit einer höheren progressiven Stenose. Die Autoren vermuteten, dass eine Revaskularisierung zum Schutz der Nierenfunktion in Patienten mit vorangeschrittener ANAS indiziert sei [28].

1954 erschien der erste Bericht einer erfolgreichen transaortalen Endarteriektomie einer ANAS. Durch die anfängliche hohe Erfolgsrate der operativen Therapie der ANAS resultierte eine vermehrte Indikationsstellung zur interventionellen Therapie [20, 29]. Es profitierten tatsächlich nur ein Teil der Patienten wie weitere Studien bewiesen. Ende der 70er Jahre entwickelte Andreas R. Grüntzig (1939-1985) die perkutane transluminelle Angioplastie (PTA) mittels Balonkatheter [30, 31]. Die hohe Rezidivstenoserate der Angioplastie wurde versucht mit Stents, medizinische Implantate, welche in Hohlräume eingebracht werden können, um diese offen zu halten, zu regulieren. Erste Modelle entwickelte der Radiologe Charles T. Dotter, die dann durch einen Angioplastieballon entfaltenen Stent des Arztes Julio C. Palmaz abgelöst wurden [32, 33]. Die ANAS in Patienten, bei denen eine Hypertonie diagnostiziert wurde, wird für Klinker weiterhin eine Herausforderung bleiben.

## **2.2. Nierenarterienstenose- Einführung**

Die Nierenarterienstenose ist definiert durch das ein- oder beidseitiges Auftreten einer Verengung des Lumens der zuführenden Gefäße der Niere wie der A. renalis [4].

### 2.2.1. Fibromuskuläre Dysplasie

Die Fibromuskuläre Dysplasie (FMD) ist zu ca. 25% an der Entstehung einer renovaskulären Hypertonie (RVH) beteiligt. Überwiegend kommt diese Form der Nierenarterienstenose bei jüngeren Patientinnen, mit geringer Progredienz vor. Eventuell sind mehrere Gefäßregionen betroffen außer der A. renalis wie der Aortenbogen, die A. iliaca, A. vertebralis, A. subclavia. Definiert wird die FMD als nicht atherosklerotisch, nicht inflammatorische Gefäßerkrankung unbekannter Ätiologie, die häufig die Nierenarterien befällt. Als auslösende Faktoren kommen hormonelle oder genetische Faktoren in Betracht [5]. Angiographisch sind ringförmige Einschnürungen oder bei einem langstreckigem Befall perlschnurartige Veränderungen im mittlerem und distalem Drittel der Nierenarterie zu beobachten [34].

### 2.2.2. Atherosklerotische Nierenarterienstenose

Die ANAS ist mit einem Anteil von 75% die häufigste Form der Nierenarterienstenosen. Sie tritt meist bei älteren Patienten (>50 Jahre) auf und ist häufig mit generalisierender Arteriosklerose koexistent. Die Prävalenz der ANAS ist in unserer Bevölkerung noch nicht abschließend erfasst. Die ANAS ist eine häufige Erkrankung, welche in etwa 1% bis 5% der 60 Millionen Amerikaner mit einer arteriellen Hypertonie vorliegt [1, 2, 35]. Bis zu 95% der Patienten mit einer ANAS haben eine begleitende chronisch ischämische Herzkrankheit, 56% eine zerebrale arterielle Verschlusskrankheit und in einem noch höherem prozentualen Anteil eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [36, 37] [38].

Letzte Studien zeigten, dass 7% der Patienten älter als 65 Jahre eine ANAS aufwiesen. [39, 40]. Signifikante Nierenarterienstenosen wurden bei 15% der Patienten bei der routinemäßigen Darstellung der Nierenarterien während einer Herzkatheteruntersuchung gesehen. Harden beobachtet in 97% der Fälle eine ANAS [37]. In einer weiteren Studie mit 14152 Patienten mit einem hohen kardiovaskulärem Risikoprofil und einer Indikation zur Koronarangiographie (Alter 61 +/- 12 Jahre, 62% Männer) wurde in 6,3% der Fälle eine Nierenarterienstenose mit einem Durchmesser  $\geq 50\%$  festgestellt. Dabei zeigten sich bei 1,3% der Patienten signifikante bilaterale Stenosen [41].

Überwiegend ist der ostiumnahe Anteil im proximalen Nierensegment der A. renalis am Abgang der Aorta betroffen. Diese Form der Nierenarterienstenose neigt häufig zur Progredienz. Caps et al beschreibt eine Progression der ANAS bei 35% der Patienten innerhalb von 3 Jahren [42]. Zierler et al sah bei ANAS, die eine Lumeneinengung der Nierenarterie kleiner 60% verursachten bei  $42 \pm 14\%$  der Patienten in 2 Jahren eine Zunahme der Stenose um 60%. Eine Okklusion der Gefäße trat bei  $11 \pm 6\%$  der Patienten, die eine Stenose größer 60% aufwiesen,

innerhalb von 2 Jahren auf [42, 43]. Studien zeigen eine altersabhängige Zunahme der Inzidenz der Nierenarterienstenosen im Durchmesser größer 50% von Frequenzen zwischen 20-40%. Bei der Hälfte aller Patienten bestehen bilaterale Nierenarterienstenosen [44].

Ostiale Läsionen sind generell das Ergebnis der atherosklerotischen Plaques der Aorta, die über den Eingang der Nierenarterie hinausragen und so eine Verengung verursachen. Die Behandlung mittels PTA gestaltet sich schwierig [45, 46]. Viele Autoren sehen die ANAS als eine Manifestation einer generalisierten Atherosklerose, einschließlich der abdominalen Aorta, koronaren, zerebralen und peripheren Arterien [36, 47].

### 2.2.3. Risikofaktoren der Atherosklerose

Nach Definition der WHO (World Health Organisation) wird die Atherosklerose als eine variable Veränderung der Arterienintima beschrieben. Sie kann mit einer herdförmigen Anhäufung von komplexen Kohlenhydraten, Lipiden, Blut und Blutbestandteilen mit Kalkeinlagerungen, sowie mit der Bildung eines fibrinösen Gewebes verbunden sein [48]. Die Atherosklerose ist eine chronische, häufig rezidivierende Erkrankung, deren Ausgangspunkt die geschädigte Funktion des Gefäßendothels ist. Dadurch wird die Einwanderung von Monozyten, welche sich später zu Makrophagen bzw. Schaumzellen umwandeln, in die Gefäßwand angeregt. An den Innenwänden der Arterien sind diese leicht gewölbten Ablagerungen gemeinsam mit Lymphozyten und Ansammlung von mit Lipiden angereicherten Makrophagen sichtbar [49]. Die Plaques wachsen bis in das Gefäßlumen durch Wachstumsreize und weiterer Zellmigration hinein. Dieser Prozess kann zu einer Gefäßstenose, bis hin zu einem Gefäßverschluss führen.

Wird der Blutfluss durch langsames progredientes Wachstum der Plaque behindert, kann dieser Zustand über einen langen Zeitraum stabil sein [50]. Ist der Zeitpunkt erreicht, in dem die Plaque aufreißt, kommt es zu einem thrombotischen Prozess der betroffenen Arterie, was eine Minderversorgung des entsprechenden Gebietes nach sich zieht und auch tödlich verlaufen kann [51]. Durch das körpereigene Fibrinolysesystem kann der Thrombus bevor es zu einem Infarkt des entsprechenden Gewebes kommt, auch wieder beseitigt werden [52]. Viele Faktoren beeinflussen den Verlauf der Atherosklerose. Folgende Risikofaktoren, die die Entstehung und Progression der Atherosklerose begünstigen, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Risikofaktoren der Atherosklerose

<b>Nicht Beeinflussbare Risikofaktoren</b>	<b>Beeinflussbare Risikofaktoren</b>	<b>Potentielle Risikofaktoren</b>
Männliches Geschlecht	Bewegungsmangel	Homocystein
Familiäre Disposition	Übergewicht	Lipoprotein a

Alter	Nikotinabusus	Postmenopausaler Östrogenmangel
	Falsche Ernährung	C-reaktives Protein
	Stress	
	Hyper- und Dyslipidämie	
	Diabetes mellitus	
	Arterielle Hypertonie	

Modifiziert nach Weihmann [50]; WHO 2003 [53], The pooling project research group [54], Kannel [55]

### **2.3.Folgen der Nierenarterienstenose**

Die ANAS kann eine renovaskulären Hypertonie und eine ischämischen Nephropathie (Niereninsuffizienz) verursachen. Die ischämische Nephropathie und der Bluthochdruck können einzeln oder zusammen auftreten [5].

#### 2.3.1. Renovaskuläre Hypertonie

Die renovaskuläre Hypertonie (RVH) zählt für weniger als 5% der Fälle unselektierter Hypertoniepatienten [1, 2]. Die RVH wird als Bluthochdruck, der aufgrund einer Nierenarterienstenose aus einer renalen Ischämie resultiert, definiert.

Neben der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) können noch weitere Mechanismen zur Pathogenese der Hypertonie, einschließlich einer sympathoadrenergen Aktivierung [56-59] und endothelialer Dysfunktion [60], sowie der Akkumulation von Sauerstoffradikalen und somit zu einer Steigerung des oxidativen Stresses [60], ischämische Schädigung der betroffenen Niere oder hypertensive Endorganschäden der kontralateralen Niere [61, 62] beitragen. Allein die radiologische Identifizierung einer Nierenarterienstenose ist nicht beweisend für das Vorhandensein einer renovaskulären Genese des Bluthochdrucks [63]. Erstens ist nicht jede anatomische Stenose hämodynamisch relevant. Zweitens gibt es Überlappungen zwischen ätiologischen Faktoren der aortorenenalen Erkrankungen und parenchymalen Nierenerkrankungen einschließlich des Diabetes mellitus, der Dyslipidämie und der essentiellen Hypertonie. Häufig ist die Nierenarterienstenose der dominante Grund der Hypertonie [62]. Die endgültige Diagnose kann nur nach der Dokumentation der Regression des Bluthochdrucks nach Behandlung der Nierenarterienstenose festgelegt werden. Patienten mit einer ANAS haben häufig einen fehlenden nächtlichen Blutdruckabfall, eine erhöhte sympathische Nervenaktivität in den ableitenden Nervenfasern, eine schwere linksventrikuläre Hypertrophie und eine niedrige GFR im Vergleich zu Patienten mit einer essentiellen Hypertonie mit einer ähnlichen Klinik [56, 57]. Das Ergebnis der RVH ist eine höhere Endorganschädigung im Vergleich zur essentiellen Hypertonie [64, 65].

### *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System:*

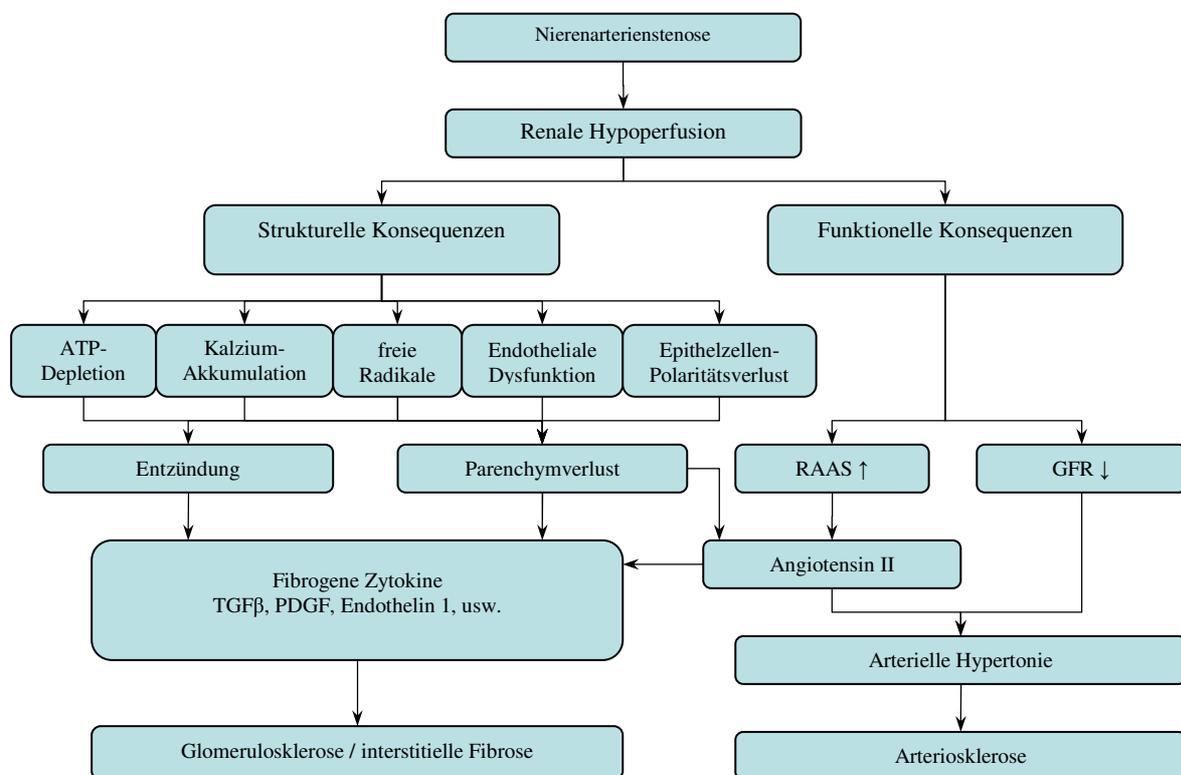
Die Niere spielt eine Schlüsselrolle in der homöostatischen Regulation des Blutdrucks über die Natriumretention und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Eine Obstruktion des renalen Blutflusses hat die Folge der Abnahme des renalen Perfusionsdruckes und triggert eine komplexe Kaskade, die noch nicht vollständig verstanden wird. Ein Rückgang der Nierenperfusion führt zu einer neuroendokrinen Aktivierung mit Reninfreisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen. Renin katalysiert den Abbau von Angiotensinogen, welches aus Leber stammt, zu Angiotensin I. Angiotensin I wird durch das Angiotensin converting enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Das ACE setzt nicht nur spezifisch Angiotensin I um sondern z.B. auch Bradykinin, welches durch die enzymatische Umwandlung inaktiviert wird. In diesem Kontext wird das ACE auch als „Kininase II“ bezeichnet. Angiotensin II bindet sich an einige Rezeptoren, die als AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren benannt werden. Angiotensin II stimuliert die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde und führt dadurch zu einer Retention von Wasser und Natrium und zu einer Steigerung des Blutdrucks von Aldosteron aus der Nebennierenrinde [16]. Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor, welcher weit reichende Auswirkungen auf die Gefäßstruktur, Wachstumsfaktoren und Fibrose hat und spielt eine Schlüsselrolle als Mediator für proinflammatorische und toxische Effekte am Herzen und an der Niere [66].

### 2.3.2. Ischämische Nephropathie

Neben der Entwicklung einer RVH kann eine ANAS ursächlich für die Entstehung einer Ischämischen Nephropathie sein. Die Ischämische Nephropathie (INP) wird definiert als eine Obstruktion des renalen Blutflusses, was zu einer Ischämie, einem Nierenfunktionsverlust und einem Verlust von Nierenparenchym führt [67, 68]. Wenn der renale Perfusionsdruck durch eine hämodynamisch signifikanten Nierenarterienstenose bis zu 40% abfällt, werden intrarenale Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der GFR aktiviert [69]. Dazu gehören die Dilatation der afferenten Arteriolen durch den Vasodilatator Prostaglandin und die Konstriktion der efferenten Arteriolen durch Angiotensin II, was zu einer Erhaltung des glomeruläre Filtrationsdruckes und der GFR bis zu einem gewissen Grad führt. Weitere nicht hämodynamische Effekte des Angiotensin II, wie Abbildung 1 zeigt, sind strukturelle Veränderungen, die in der Niere ablaufen [69, 70] Die Wirkung der ANAS betrifft nicht nur den Effekt auf den Perfusionsdruck, der GFR und dem renalen Blutfluss, sondern auch die Dauer der Reduktion der Nierenperfusion und die Aktivierung des RAAS wirken auf die kontralaterale gesunde Niere in Form von hypertensiver Nephrosklerose und Atherosklerose [62]. In 14 bis

20% der Fälle der Patienten ab dem 50. Lebensjahr liegt als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz eine atherosklerotischen Nephropathie zu Grunde [68]. Viele Patienten mit einer vermuteten Diagnose einer hypertensiven Nephrosklerose haben eine undiagnostizierte INP der Ätiologie der terminalen Niereninsuffizienz und damit eine potentielle reversible Ursache. Ein ausreichender Abfall der GFR, der eine Kreatininerhöhung im Serum hervorruft, führt in der Regel zu Verletzungen an beiden Nieren oder führt zu nur einer einzelnen funktionierenden Niere. Eine Fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion ist die Voraussetzung für die Diagnose einer INP. Die Regression des Serumkreatinins nach der Behandlung der Nierenarterienstenose hilft bei der Bestätigung der Diagnose der INP. Leertouwer and coworkers [71] zeigten bei einer einseitigen Nierenarterienstenose, dass sich nach mehr als einem Jahr die GFR der revascularisierten Niere deutlich verbesserte, aber die gesamt GFR beider Nieren sich nicht änderte. Obwohl sich die gesamt GFR nicht erhöhte, kann die Behandlung einer einseitigen Nierenarterienstenose zu einer Abnahme der Hyperfiltration in der kontralateralen gesunden Niere, zu einer Reduktion der Proteinurie und damit zu einer Verzögerung der fibrotischen Veränderungen führen [65, 72]

*Pathophysiologie der atherosklerotischen Nephropathie:*



GFR: glomeruläre Filtrationsrate

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

TGFβ: Transforming growth factor β

PDGF: Platelet-derived growth factor

Abb. 1: Pathophysiologie der Atherosklerotische Nephropathie Modifiziert nach Fischer [70]

## 2.4. Diagnostik der atherosklerotischen Nierenarterienstenose

### 2.4.1. Klinik der Nierenarterienstenose

Patienten mit einer Nierenarterienstenose sind häufig asymptomatisch. Die klinischen Symptome können Konsequenzen des Bluthochdrucks und der Nierenfunktionsstörung widerspiegeln, welche zunächst dazu neigen asymptomatisch zu bleiben, bis es zu einem Endorganschaden kommt. Klinische Manifestationen, welche mit einer Nierenarterienstenose verbunden sein können, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Klinische Manifestation, welche mit einer Nierenarterienstenose verbunden werden können

Kategorie	Symptome
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plötzliches Auftreten eines Bluthochdruckes bei Patienten älter als 50 Jahre (am ehesten hindeutend auf eine ANAS)</li><li>• Plötzliches Auftreten eines Bluthochdrucks bei Patienten jünger als 50 Jahre (am ehesten hindeutend auf eine Fibromuskuläre Hypertonie)</li><li>• maligne Hypertonie</li><li>• Refraktäre Hypertonie (kein Ansprechen der Therapie trotz <math>\geq 3</math> Medikamente)</li><li>• Fehlende nächtliche Blutdrucksenkung</li><li>• Diastolischer Blutdruck <math>\geq 120</math> mmHg</li></ul>
Nierenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unerklärliche Niereninsuffizienz (hindeutend auf ANAS)</li><li>• Niereninsuffizienz induziert durch Behandlung mit Medikamente der RAAS-Blockade</li><li>• Einseitige kleine Niere</li><li>• Unerklärliche Hypokaliämie</li></ul>
Andere Zeichen	<ul style="list-style-type: none"><li>• abdominale Strömungsgeräusche, Strömungsgeräusche der Flanke oder beides, lumbale Schmerzen</li><li>• Schwere Retinopathie, Visusminderung, Sehstörungen</li><li>• Arteriosklerose, Karotiden-, Koronare-, periphere Gefäßerkrankungen</li><li>• Unerklärbares Herzversagen, Herzinsuffizienz oder akutes Lungenödem</li><li>• Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, Übelkeit</li><li>• Miktionsbeschwerden (Hämaturie, Dysurie, Algurie, Pollakisurie)</li></ul>

Modifiziert nach Robert D. Safian [5]

Weitere Punkte wie die Familienanamnese und die Medikamentenanamnese sollten in der Anamnese sorgfältig erfragt werden.

Kardiovaskuläre Manifestationen treten in der Regel im Rahmen der malignen Hypertonie auf. Patienten mit Bluthochdruck und systolischer erhaltener linksventrikulärer Funktion ohne Herzklappenerkrankung, die wiederkehrende Lungenödeme aufweisen, sind eine klare Untergruppe, in welche es wichtig ist die Nierenarterienstenose auszuschließen [73]. Diese klinischen Symptome sind typisch bei einer schweren beidseitigen Nierenarterienstenose oder einer schweren einseitigen Nierenarterienstenose. Weniger häufig sind andere kardialen Manifestationen, die eine schwere Hypertonie, verbunden mit einem akuten Koronarsyndrom, Schlaganfall, intrakranielle Hämorrhagie oder Enzephalopathie, einschließen. Die körperliche Untersuchung kann bis auf Zeichen für einen Bluthochdruck, Bauch- oder Flankenschmerzen oder Symptome die auf das Vorhandensein einer koronaren, zerebralen oder peripheren Gefäßerkrankung schließen lassen, unauffällig sein [62].

Ein Expertenkomitee der American Heart Association (AHA) brachte 2008 ein neue Klassifikation wie in Tabelle 3 dargestellt heraus [74].

Tabelle 3: Klassifikation der Nierenarterienstenose

<b>Gradeinteilung</b>	<b>Klinische Manifestation bei vorhandener Nierenarterienstenose</b>
Grad I	Keine klinische Manifestation
Grad II	Patienten haben medikamentös kontrollierte arterielle Hypertonie und eine normale Nierenfunktion
Grad III	Patienten haben eine abnormale Nierenfunktion, medikamentöse refraktäre Hypertonie oder einen Volumen overload

Modifiziert nach AHA ( American Heart Association) [75]

#### 2.4.2. Bildgebende Diagnostik

Kliniker sollten bei den klassischen Hinweisen, die den Verdacht auf eine Nierenarterienstenose zulassen, alarmiert sein. Zur Darstellung der Nierenarterienstenose stehen folgende Verfahren zur Auswahl.

##### 2.4.2.1. Arterielle Angiographie

Die selektive Angiographie ist in der Diagnostik der Nierenarterienstenose immer noch der Goldstandard [76]. Zur Quantifizierung der prozentualen Stenose wird der Quotient aus dem

minimalen Lumendurchmesser (MLD) in der Stenose und dem Referenzgefäßdurchmesser (REF) herangezogen [77]. Die Angiographie hat als ersten wesentlichen Nachteil die Invasivität, woraus mögliche Gefäßverletzungen, wie beispielsweise die renale Embolisation, die Kontrastmittelnephropathie, Hämatomen und Infektionen resultieren können [78]. Zweitens stellt diese Methode eine gewisse Ungenauigkeit bezüglich des Referenzgefäßes bei ostialen Stenosen dar. Da hier nicht der Durchmesser des proximal der Stenose gelegenen Gefäßsegments, sondern der Durchmesser des distal der Stenose gelegenen Gefäßsegments zur Berechnung herangezogen wird. Aufgrund der bestehenden Stenose kann dieses Segment poststenotisch dilatiert sein, sodass es zu einer Überbewertung der Stenose kommen könnte [79].

#### 2.4.2.2. Farbkodierte Duplexsonographie

Um hämodynamisch relevante von einer nicht relevanten Stenose zu unterscheiden, stellt dieses nicht invasive Verfahren eine nützliche Methode dar. Als sicheres Zeichen einer mindestens 70% ANAS ist bei einer einseitigen ANAS eine Seitendifferenz des mittleren renalen Widerstandes (RI) größer 0,05 zu werten [78, 80]. Des Weiteren können die Flusscharakteristika der Nierenarterie mit diesem Verfahren abgebildet werden. Als Vorteile dieses Verfahren sind die fehlende Invasivität, die unbeschränkte Wiederholbarkeit, die fehlende Strahlenbelastung und die geringen Kosten zu nennen [81].

#### 2.4.2.3. Magnetresonanz-Tomographie- (MRT-) Angiographie

Auch dieses Verfahren zeichnet sich durch die fehlende Invasivität, die fehlende Strahlenexposition und dem Verzicht von Kontrastmittel aus [82, 83]. Proximale Gefäßabschnitte können mit dieser Methode sehr gut bewertet werden. Gadolinium-Verbindungen werden als Kontrastmittel eingesetzt, da das Risiko, darunter eine Kontrastmittelnephropathie oder Cholesterinembolien zu entwickeln, gering ist [7]. Grenzen zeigt diese Methode hinsichtlich des Kostenfaktors und der Signalauslöschung bei Metallimplantaten auf [79].

#### 2.4.2.4. Computertomographie-Angiographie

Mit dieser Methode ist eine dreidimensionale Gefäßnachbildung einschließlich der verkalkten Plaques möglich. Eine Signalauslöschung bei Metallimplantaten im Gegensatz zum MRT ist nicht zu erwarten [84]. Limitationen sind die Strahlenbelastung, die Verwendung Röntgenkontrastmitteln, welches eine bestehende Nierenfunktionsstörung verschlechtern kann und die Kosten [79].

#### 2.4.2.5. Renale Szintigraphie

Dieses Untersuchungsverfahren wird zur Beurteilung der Nierenfunktion durch Injektion eines Radiopharmakons angewendet. Die Gabe eines ACE-Hemmers (Captopril) kann zur Drosselung des Goldblatt-Mechanismus führen und damit nach im Anschluss vorgenommener Szintigraphie eine Aussage bezüglich der funktionellen Relevanz einer ANAS getroffen werden. Limitiert wird diese Methode bei Patienten, die mit Antihypertensiva aus der Klasse der RAAS-Blockade therapiert werden [85]

Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) erarbeiteten die in Tabelle 5 aufgeführten Guidelines für das Screening einer Nierenarterienstenose.

Leitlinien richten sich nach den Empfehlungen und Evidenzklassen. Analytische Studien, wissenschaftliche Publikationen über Diagnostik und Therapieverfahren werden ausgewertet und eingestuft. Daraus folgt die Bewertung nach Empfehlungsklassen I bis II und wie in Tabelle 4 dargestellt die Evidenzklassen A bis C. Studien, die die „Evidenzklasse“ I und II erfüllen, haben die höchste Aussagekraft, aufgrund einer hervorragenden wissenschaftlichen Begründung. Dies sind akzeptierte Metaanalysen großer prospektiv kontrollierter randomisierter Studien. Mit fallender Evidenzklasse sinkt die wissenschaftliche Begründbarkeit einer Empfehlung [86].

Tabelle 4: Einteilung der Evidenzgrade

<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien</b>
A	Daten aus multiplen randomisierten Studien oder Metaanalysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder aus nichtrandomisierten Studien
C	Konsensusmeinungen von Experten durch Fallstudien oder Versorgungsstandards

Tabelle 5: ACC/AHA Guidelines für Screeningverfahren für Nierenarterienstenose [6]

<b>Diagnostisches Verfahren</b>	<b>Klasse</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Renale DUS, CTA; MRA	I	B
Invasive Angiographie	I	B
Renale Captopril Szintigraphie	III	C
selektive Nierenvenen Probenahme-, Plasma-Renin-Aktivität	III	B

oder Captopril-stimulierte Renin-Sekretion		
--	--	--

CTA: Computertomographie-Angiographie, DUS: Duplexsonographie, MRA: Magnetresonanztomographie- Angiographie

### 2.4.3. Biomarker

Pathophysiologisch werden durch eine hämodynamisch relevante ANAS, welche mit einer renalen Ischämie und kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen kann, einige neuroendokrine Systeme wie das RAAS aktiviert. Angiotensin II ist an der Proliferation der glatten Muskulatur, der Plaque-Ruptur, der Hemmung der Fibrinolyse und an der endothelialen Dysfunktion, sowie der Hypertrophie an den kardialen Myozyten beteiligt [61, 87, 88]. Angiotensin II wirkt mit anderen Peptiden, die in Endorganschäden und Hypertrophie an den Gefäßen und sind, wie beispielsweise das Endothelin, der platelet-derived growth factor  $\beta$  (PDGF  $\beta$ ) und der transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) [39, 89-91].

Biomarker sind Laborparameter, welche als Hinweis für eine Erkrankung, in diesem Fall eine ANAS dienen könnten.

Das Brain natriuretic Peptide (BNP), wird in den Muskelzellen des Herzens entwickelt [92, 93] Es gilt als ein Marker für systolische und diastolische Dysfunktion [94].

Auch akute-Phase-Proteine wie das C-reaktive Protein und Fibrinogen sind an Entzündungsreaktionen und damit bei der Entstehung von Fibrose integriert. Diese Biomarker sitzen in atherosklerotischen Plaques [95].

Das Troponin I ist als Laborparameter eine Säule bei der Diagnostik von Myokardinfarkten. Zu bedenken ist, die Beeinflussung des Troponin I- Wertes durch beispielsweise einer chronischen Niereninsuffizienz, was zu erhöhten Troponin I Werten führen kann [96].

## **2.5. Therapie der atherosklerotischen Nierenarterienstenose**

Zur Behandlung einer Nierenarterienstenose stehen drei Therapieoptionen zur Auswahl. Zum einen die konservative Therapie, welche die medikamentöse Therapie beinhaltet, die chirurgische Revaskularisierung und die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit oder ohne Stenteinlage.

### 2.5.1. Medikamentöse Therapie:

In der Behandlung der Nierenarterienstenose ist die medikamentöse Therapie ein Grundpfeiler. Das Ziel ist die Reduktion des Atheroskleroseprozesses und die Kontrolle auf die Auswirkungen, wie den Blutdruck, der Nierenfunktion und der Verminderung der kardiovaskulären Ereignisrate.

Die Blockierung des RAAS und der sympathischen Aktivität mit ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor Blockern und  $\beta$ -Blockern gewährleistet einen Nutzen bezüglich der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko, sowie eine effektive Behandlung des Bluthochdrucks [97, 98].

Es gibt eine Evidenz, dass ACE-Blocker den meisten antihypertensiven Effekt bei Patienten mit einer Nierenarterienstenose haben [99]. Aufgrund des Risikos des schnellen Sinkens der GFR bei der Behandlung mit einem ACE-Hemmer, müssen Patienten mit einer Nierenarterienstenose engmaschig überwacht werden. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens beträgt weniger als 5%. Besonders zu berücksichtigen sind Patienten mit einer schweren bilateralen Nierenarterienstenose, die eine Medikation mit einem ACE-Hemmer nicht tolerieren. Veränderungen der Nierenfunktion durch die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sind in der Regel reversibel [62].

Zu einer weiteren optimalen medikamentösen Therapie der Nierenarterienstenose gehören Thrombozytenaggregationshemmer und Lipidsenker wie Statine. Die Behandlung mit Statinen bei Patienten mit Atherosklerose, Nierenfunktionsstörungen, Dyslipidämie oder Bluthochdruck ist in der Regel im Management der Patienten mit einer Nierenarterienstenose verankert. In einer retrospektiven Analyse von 79 Patienten mit einer Nierenarterienstenose, die mit einem Statin behandelt wurden, konnte über eine relative Risikoreduktion des Atheroskleroseprozesses von 72% und bei einigen Patienten sogar über eine Reduktion der Nierenarterienstenose in einem mittleren Follow up von 28 Monaten berichtet werden [100].

Eine retrospektive Beobachtungsstudie von 104 Patienten mit einer Nierenarterienstenose, die mit einem Statin behandelt wurden, zeigten ein geringeres Voranschreiten der Nierenfunktionsstörung und einer geringeren Mortalität über einem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten [101]. Patienten mit einer Nierenarterienstenose können von lokalen antioxidativen, antiinflammatorischen und antifibrotischen Effekten in der Niere, zusätzlich dem allgemeinen Schutz durch Statine gegen kardiovaskuläre Ereignisse, profitieren [62, 102]. Bei Patienten für die eine Kontraindikation für ein interventionelles Verfahren besteht oder bei denen ein langsamer progredienter klinischer Verlauf beobachtet wird oder bei Patienten mit einem stabilen Zustand, ist ein konservatives therapeutisches Verfahren indiziert [70].

#### 2.5.2. Interventionelle Verfahren:

Die klinische Indikationen nach dem American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) zur Revaskularisierung der Nierenarterie sind in Tabelle 6 dargestellt (2005 ACC/AHA). Ziel der Revaskularisierung ist die Erhaltung der Nierenfunktion. Patienten

mit unerklärlicher wiederkehrender Herzinsuffizienz oder Lungenödem haben die stärkste Indikation für eine Revaskularisierung. Diese Empfehlungen basieren auf große Fallstudien und Expertenmeinungen. Die Indikation für eine Revaskularisierung der Nierenarterienstenose ist weiterhin umstritten [62].

Tabelle 6: ACC/AHA Indikationen für eine Revaskularisierung einer ANAS [6]

<b>Indikation</b>	<b>Klasse</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Asymptomatische unilaterale, bilaterale oder einzelne ANAS	IIb	C
ANAS und Klasse I Indikation der ANAS Evaluation	II	B
Bilaterale oder einzelne ANAS und progressive chronische Niereninsuffizienz	IIa	B
Unilaterale ANAS und progressive chronische Niereninsuffizienz	IIb	C
ANAS und unerklärliches Lungenödem oder chronische Herzinsuffizienz	I	B
ANAS und instabile Angina pectoris	IIa	B

ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, ANAS: atherosklerotische Nierenarterienstenose

#### 2.5.2.1. Chirurgische Revaskularisierung

Die chirurgische Revaskularisierung verlor mit der Einführung des Nierenarterienstentings zunehmend an Bedeutung. Besonders bei Patienten mit spezifischen Indikationen wie das Vorliegen eines Aortenaneurysmas und einer atherosklerotischen Nephropathie, bei Patienten mit einem vollständigen Nierenarterienverschluss und bei Patienten mit einer ANAS und gleichzeitig bestehender Einnierigkeit bleibt die chirurgische Revaskularisierung das Verfahren der ersten Wahl [68].

#### 2.5.2.2. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Für die ANAS scheint die Ballon Angioplastie weniger effektiv zu sein als für die FMD. In drei Multicenter Studien für Ballon-Angioplastie ohne Stenteinlage war nach einem Follow up von einem Jahr keine Signifikanz bezüglich einer Verbesserung des Blutdrucks zu sehen, obwohl in einer Metaanalyse dieser Studien eine geringe Verbesserung des Blutdrucks gegenüber der Angioplastie im Vergleich zu medikamentösen Therapie angenommen wurde [98]. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist individuell und in Metaanalysen kontrovers diskutiert, da die Patientengruppen sehr klein sind und die Angioplastie ohne Stenteinlage vorgenommen wurde.

Da die ANAS häufig ostial lokalisiert sind, liegt eine hohe Restenoserate bis zu 71% nach erfolgter Angioplastie vor [103], sodass die Angioplastie zunehmend durch eine Stenteinlage ergänzt wurde. Drei randomisierte Studien verglichen bei Patienten mit ANAS die Erhaltung der Nierenfunktion mit Stenting und medikamentöser Therapie mit einer alleinigen medikamentösen Therapie. Im Jahr 2000 wurde die randomisierte Studie von Van Jaarsveld namens DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Cooperative) veröffentlicht. Es wurden 106 Patienten mit einer ANAS größer 50% und einer arteriellen Hypertonie in zwei Gruppen (Ballong-Angioplastie versus Medikamente) eingeteilt.

In der im Jahr 2003 von Bax et al erschienene STAR-Studie (The benefit of Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery) wurden 140 Patienten mit einer ANAS größer 50% und einer Nierenfunktionsstörung in zwei Behandlungsgruppen (Stenting und Medikamente versus Medikamente) randomisiert.

ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) ist eine 2007 erschiene randomisierte Studie von 806 Patienten, die entweder ein Stenting oder eine konservative medikamentöse Therapie erhielten. Der primäre Endpunkt war die Modifikation der Nierenfunktion.

Alle drei Studien zeigten keinen signifikanten Benefit in der Stentgruppe [104-106].

Obwohl nach einer Revaskularisierung, durch die Reduktion der Aktivität des RAAS und des sympathischen Nervensystems ein möglicher kardiovaskulärer Nutzen zu erwarten wäre [107], kann die medikamentöse Therapie, die auch in diesen Wirkmechanismus eingreift, ähnliche Erfolge erzielen [108].

## **2.6. Vergleich klinischer Studien und Register**

Prospektive klinische Studien und Studien auf Basis der Auswertung von Registerdaten stellen zwei komplementäre Ansätze zur Nutzenbewertung und Qualitätssicherung im Gesundheitssystem dar [109]. Klinische Studien haben als Zielsetzung einen möglichst objektiven wissenschaftlichen Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels oder einer Therapie vor der Zulassung. Es gibt klare Vorgaben zur Behandlung und zu den Studienbedingungen. Häufig besteht ein prospektiver Vergleich einer neuen Therapieform oder eines neuen Arzneimittels gegenüber der bisherigen Standardtherapie ggf. auch gegenüber Placebo. Die klinische Studie ist meist blind oder doppelblind und randomisiert, um eine Strukturgleichheit zu schaffen. Die Betrachtung der Lebensqualität soll häufig miterfasst werden, ist aber nur zum Teil möglich. Das Patientenkollektiv ist beschränkt. Patienten mit einem hohen

Risiko werden häufig ausgeschlossen. Die Größe der klassischen klinischen Studien umfasst häufig hunderte bis tausende Patienten im Vergleich zu nicht interventionelle Studien wie Register-Studien, die in der Regel sehr viele Patienten bis zu mehreren zehntausend beinhalten. Das Patientenkollektiv ist in Register-Studien sehr breit und heterogen durch die reine Aufnahme und Dokumentation von Beobachtungen in der Population. Die Zielsetzung ist hier die Untersuchung der Wirkung, der Lebensqualität oder Sicherheit bei Anwendung unter Alltagsbedingungen. Das Design der Register-Studien ist retrospektiv ohne Verblindung und Randomisierung [110]. Dadurch kommt es zu so genannten Bias, Verzerrungen, die durch statistische Analysen wieder ausgeglichen werden müssen. Eine weitere Schwäche der Register-Studien ist die niedrige Datenqualität.

Register-Studien zeigen, inwieweit die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien auf die Langzeitbeobachtungen anwendbar sind. Eine parallele Durchführung von klinischen Studien und Registerstudien in geeigneten Fällen würde die Vorteile der beiden Studientypen verbinden [109].

## **2.7. Fragestellung**

Wir stellten die Nierenarterien von hypertensiven Patienten, welche sich einer Koronarangiographie unterzogen dar und untersuchten die Kohorte im Langzeitverlauf. Patienten mit einer ANAS größer 50 % erhielten eine Intervention mittels Stenting der Nierenarterie nach klinischer Einschätzung. Wir berichten im Folgenden über das Langzeit-Follow up von diesen Patienten. Dabei wollen wir folgende Hypothesen untersuchen:

1. Patienten mit einer Hypertonie als einschließende Diagnose und einer ANAS (häodynamisch relevante Stenose) haben eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Kurz- und Langzeitverlauf.
2. Patienten mit einer atherosklerotischen Nierenarterienplaque (ANAP) haben einen ähnlichen Verlauf wie Patienten mit einer atherosklerotischen Nierenarterienstenose (ANAS).
3. Die Intervention der ANAS führt zu einer Reduktion der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Kurz- und Langzeitverlauf.

Dabei haben wir ein besonderes Augenmerk auf folgende Aspekte gelegt:

4. Bezüglich der Blutdruckeinstellung wollen wir im Folgenden untersuchen, ob die beobachtenden Effekte blutdruckabhängig sind oder nicht.

5. Gibt es Laborparameter, die die beobachtenden Veränderungen begleiten bzw. vorhersagen?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Definition der ANAS**

Als ANAS-Patienten definierten wir die Patienten, die eine arteriosklerotische Nierenarterienstenose (ANAS) mit einer Lumeneinengung von größer als 50% in einer Nierenarterie und eine arteriellen Hypertonie aufwiesen. Arteriosklerotische Plaques, welche eine Stenose kleiner 50% ausmachten, wurden als arteriosklerotische Nierenarterienplaques (ANAP) bezeichnet. Patienten mit einer ANAS und einer ANAP identifizierten wir in einer semi-quantitativen Analyse.

Die Analyse wurde durch das Software Programm (CAAS II; Pie Medical Imaging, Maastrich, the Netherlands), welches die Berechnungen der oben beschriebenen Dimensionen der Bilder vornahm, ausgeführt [111]. Dieses Programm erfasste einzelne Gefäße, deren Analyse die Kalibrierung, die Konturerkennung und die Quantifizierung der Schwere der Stenose beinhaltet. Die relevanten Daten wie minimaler Lumendurchmesser, Referenzdurchmesser und Fläche, prozentualer Stenosedurchmesser, Länge des stenotischen Segments und Fläche des minimalen Lumendurchmessers wurden eindeutig ermittelt [112].

#### **3.2. Interventionelles Vorgehen**

Die Daten unserer Analyse begannen ab dem Jahr 1995. Zu diesem Zeitpunkt war die Vornahme einer PTA bei Patienten mit einer Nierenarterienstenose, um eine Reduktion des Bluthochdrucks und der Stabilisierung der Nierenfunktion zu erreichen, in vielen Zentren, die am meisten durchgeführte Therapie. Die Veröffentlichung der DRASTIK Studie (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative), die 106 Patienten mit einer Nierenarterienstenose und einer arteriellen Hypertonie einschloss und in zwei randomisierte Behandlungsgruppen (Ballon-Angioplastie versus Medikamente) einteilte [106], wurden verschiedene Punkte der Studie, wie ein Einschluss von Patienten mit einer Nierenarterienstenose ohne hämodynamischer Relevanz (<70%) [74] und eine zu kleine Patientenzahl kritisiert [113]. Ähnliche Kritikpunkte wurden bezüglich der STAR-Studie (The benefit of Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Prevention for Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery) genannt, wobei 19 % der Patienten eine

Nierenarterienstenose kleiner 50% aufwiesen [113]. Aktuell wurde die CORAL-Studie (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) veröffentlicht, die Patienten mit einem Stenosegrad größer 60% untersuchte, speziell mit der Betrachtung der klinischen Wirksamkeit der Stentimplantation [114].

In unserer Analyse wurden mehrere Jahrzehnte betrachtet. Es gab kein Studienprotokoll, das heißt die Entscheidung eine Nierenarterie rein medikamentös oder interventionell zu behandeln, lag allein beim behandelnden Arzt. In Zusammenschau der Studien ist nicht anders zu erwarten, dass auch die Entscheidung der Kliniker in unserer Analyse bezüglich der Vornahme der Intervention bei einer Nierenarterienstenose einen Wandel erlebte. Wurden 1995 noch Nierenarterienstenosen sogar mit einem Stenosegrad kleiner 50% interventionell behandelt, in dem Glauben den Bluthochdruck und die Niereninsuffizienz damit zu beeinflussen, ist heute eher eine Zurückhaltung bezüglich einer Intervention zu beobachten. Darauf wurde in der vorliegenden Arbeit kein Einfluss genommen.

### **3.3. Renale Angiographie**

Wir nahmen bei 1561 Bluthochdruckpatienten, die sich zur Durchführung eines elektiven Eingriffes mittels Koronarangiographie in unserem Institut vorstellten, eine selektive renale Angiographie ab dem Jahr 1995 vor. Vor der klinischen Prozedur willigten die Patienten ein, dass ihre Daten auch zu Forschungszwecken verwendet werden. Aufgrund der hohen Prävalenz der ANAS in Patienten mit einer koronaren Gefäßerkrankung oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist es sinnvoll, ein nichtselektives Screening mittels Renovasographie parallel zur Koronarangiographie in den Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine ANAS besitzen und die Kandidaten für eine Revaskularisierung sind, vorzunehmen [74]. Diese Verfahrensweise ist in den Guidelines des American College of Cardiology/American Heart Association peripheral arterial disease management definiert [6]. Jedem Patienten wurden antihypertensive Medikamente verordnet. Die Patienten wurden über das Prozedere der Angiographie aufgeklärt. Es wurde ausführlich auf die Beinhaltung einer begleitenden Renovasographie, die notwendig zur möglichen Detektierung einer ANAS ist, welche ursächlich für eine renovaskuläre Hypertonie sein kann. Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### **3.4. Koronarangiographie**

Eine obstruktive koronare Gefäßerkrankung ist definiert ab einer Reduktion des Gefäßlumens um 50% in einem Koronargefäß. Der Grad der Stenose wurde durch unsere Ärzte in unserer

Klinik bestimmt. Er ist definiert als prozentuale Reduktion des Lumendurchmessers des stenosierten Areals des Gefäßes, im Vergleich zu dem Lumendurchmesser des Gefäßes proximal der Stenose. Die Klassifikation der koronaren Herzerkrankung wurde in 1-,2- und 3-Gefäßerkrankung vorgenommen.

### **3.5. Perkutane Transluminale Angioplastie**

Anschließend erfolgte in gleicher Sitzung am Ende der Diagnostik der koronaren Gefäße die Angiographie der Nierenarterien. Ca. einen Zentimeter oberhalb des Abgangs der Nierenarterien wurde ein 6 french (F) pigtail Katheter platziert. Dann erfolgte die Durchführung einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) mit nichtionischem Kontrastmittel (Optiray, Screening AG Berlin) und einer Injektionsrate von 18 ml/sec (Gesamtvolumen 30 ml). Die Angiogramme wurden von erfahrenen Radiologen ausgewertet. Eine Läsion wurde als arteriosklerotisch bezeichnet, wenn kein Anhalt für eine fibromuskuläre Dysplasie gegeben war. Ostiale Läsionen waren definiert als Stenosen, mit einem Ausgang maximal 5 mm distal des Abgangs der Arteria renalis. In der Auswertung wurden nur Hauptarterien und bedeutende akzessorische Arterien der Niere betrachtet [115].

### **3.6. Stentimplantation**

In einem zweizeitigem Vorgehen nach Beendigung der koronaren Diagnostik wurde die Stentimplantation der Arteria renalis vorgenommen. Über die Platzierung eines 7F-Führungskatheters (RDC bride Tipp, Cordis Cooperation, Miami USA) unmittelbar vor dem Ostium der Nierenarterie wurde die stenotische Läsion mit Hilfe eines flexiblen Führungsdrahtes (estra support 0,014'', Guidant Inc., Temecula, USA) rekanalisiert. Die Stentimplantation fand mit handmontierten Stents (JoStent® Ø 4-9 mm, Jomed Rangendingen, Deutschland) nach Vordilatation der Stenose statt. Vor der Nachdilatation von 12 bis 18 Atmosphären erfolgte eine angiographische Überprüfung der Stentimplantation. Vor und nach der Intervention wurde eine quantitative Renovasographie durchgeführt (CAAS II, Siemens AG, Erlangen). Während der Intervention wurden 10000 I.E. Heparin intraarteriell appliziert [112].

### **3.7. Beobachtungszeitraum**

Die Erhebung beinhaltet drei Zeitspannen an den die Patienten untersucht wurden, dabei wurde der Zeitpunkt der Intervention als Zeitpunkt der Feststellung einer ANAS und wenn nötig im gleichen Aufenthalt die Durchführung einer PTA oder Stenteinlage definiert.

Zeitspanne 1: unmittelbar vor der Intervention

Intervention

Zeitspanne 2: unmittelbar nach der Intervention

Zeitspanne 3: mindestens 6 Monate nach der Intervention

Folgende Daten wurden erhoben:

### **3.8. Meßinstrumente**

#### 3.8.1. Erfassung des nicht invasiven Blutdruckes

Die Erfassung der Blutdruckwerte erfolgte dreimal täglich in sitzender Position nach mehreren Minuten Ruhe. Gemäß den Leitlinien der deutschen Hochdruckliga hatte die Standardmanschette eine Breite von 13x35 mm. Bei einem größeren Armumfang wurde eine Manschette mit einer größeren Breite verwendet, um falsch positive Werte zu vermeiden. Die Manschette wurde auf Herzhöhe angebracht.

In Tabelle 7 wird die Definition und Klassifikation von den Blutdruckbereichen in mmHg gemäß der Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie dargestellt. Wenn der systolische und der diastolische Blutdruck bei einem Patienten in unterschiedliche Klassen fielen, wurde der höhere Blutdruck angewendet [116].

Tabelle 7: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mmHg [116]

<b>Klassifikation</b>	<b>Systolisch [mmHg]</b>	<b>Diastolisch [mmHg]</b>
Optional	<120	<80
Normal	<130	<85
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittel)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	<90

#### 3.8.2. Laborwerte

Laboruntersuchungen beinhalteten neben Routineuntersuchungen, die Registrierung des Lipidstatus, Elektrolyte, CRP, HbA1c, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und Urinstatus. Das Blut wurde einen Tag vor der geplanten Koronarangiographie entnommen. Alle Proben wurden in EDTA-Plasmaröhrchen gesammelt, auf Eis gelegt und umgehend innerhalb von zwei Stunden verarbeitet und auf -80°C gefroren. Highly-sensitive reactive Protein C (hsCRP), brain natriuretic peptide (BNP) und Troponin I (Trop I) wurden in einer randomisierten selektiven Untergruppe (105 ANAS; 84 ANAP, 882 Nicht-ANAS) betrachtet. Diese Untergruppe wies keine Unterschiede zu dem Gesamtkollektiv auf. Die Werte von hsCRP und BNP wurden durch einen Prototype ARCHITECT ASSAY (Abbott Diagnostics, Abbott Park, Illinois, USA) nach

Abschluss der Studie aus den gefrorenen EDTA-Plasma-Proben gemessen. Das ARCHITECT Assay ist ein nicht-kompetitiver Assay, bei welchem die Chemolumineszenz Mikropartikel Immunassay Technologie angewendet wurde.

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel- Tabelle dargestellt. Für jeden Patienten wurden für jede Zeitspanne Mittelwerte aus den nicht invasiven Blutdruckwerten und den Laborwerten gebildet.

### Glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bildet die Filterleistung der Niere ab und dient als Kriterium zur Beurteilung der Schweregrade der renalen Dysfunktion.

Wir berechneten die GFR nach der CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease-Epidemiology) [117], Abschätzung der GFR mit Kreatinin, Alter, Geschlecht und Hautfarbe:

$$\text{GFR} = 141 \cdot \min(\text{SCr}/\text{K}, 1)^\alpha \cdot \max(\text{SCr}/\text{K}, 1)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{Alter}}$$

SCr = Serumkreatinin

K = 0,7 bei Frauen; 0,9 bei Männern

$\alpha$  = -0,329 bei Frauen; -0,411 bei Männern

## **3.9. Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Die Kardiovaskulären Risikofaktoren wie der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, das Rauchen und Übergewicht sind die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen und begünstigen die Entstehung einer Atherosklerose [50, 118, 119].

### 3.9.1. Metabolisches Syndrom

Als einen entscheidenden Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit wird das metabolische Syndrom gesehen. Die Definition des metabolischen Syndroms unterlag in den letzten Jahren einem Wandel. Die WHO-Klassifikation 1999 richtet sich nach Insulinresistenz [120], die NCEP-ATP III (National Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults) orientiert sich nach dem Lebensstil [121]. Eine einheitliche Klassifikation gibt es nicht.

Das metabolische Syndrom wird nach der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) wie folgt definiert:

1. wenn der Bauchumfang bei Männern mehr als 94cm bzw.  
Frauen mehr als 80 cm betragen

Und 2. mindestens zwei weitere der folgenden Bedingungen vorliegen:

- erhöhte Triglyceridwerte (mindestens 150mg/dl bzw. 1,7mmol) bzw. eine bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Hypertriglyceridämie
- zu niedriges HDL-Cholesterin (Männer weniger als 40 mg/dl bzw. 1,03mmol/l; Frauen weniger als 50mg/dl bzw. 1,29 mmol/l oder eine bisher eingeleitete Behandlung zur Steigerung des HDL-Cholesterins.
- Bluthochdruck (systolisch größer 130 mmHg oder diastolisch mehr als 85 mmHg) bzw. eine bereits therapierte Hypertonie
- Erhöhte Nüchtern-Blutzuckerspiegel (mehr als 100 mg/dl/ bzw. 5,6 mmol/l) oder ein bereits festgestellter Diabetes mellitus Typ II

Nach IDF Definition 2005 [122]

Wir orientierten uns nach den WHO-Kriterien von 1999 [120]:

Dabei liegt ein metabolisches Syndrom vor, wenn mindestens ein Risikofaktor aus dem Block 1 und mindestens zwei Risikofaktoren aus dem Risikofaktor Block 2 aus der Tabelle 8 bestehen.

Tabelle 8: Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms nach WHO 1999

<b>Risikofaktor Block 1</b>	<b>Risikofaktor Block 2</b>
Diabetes Typ II	Arterielle Hypertonie (systolisch $\geq 140$ mmHg)
Gestörte Glukosetoleranz	Dyslipidämie: Triglyceride $> 1,695$ mmol/l und HDL $\leq 0,9$ mmol/l bei Männern bzw. HDL $\leq 1,0$ mmol/l bei Frauen
Pathologischer Nüchternblutzucker bzw. Insulinresistenz ( $> 100$ mg/dl/ bzw. 5,6 mmol/l)	Viszerale Adipositas: Verhältnis von Taillen- und Hüftumfang $> 0,9$ bei Männern und $> 0,85$ bei Frauen und/oder ein BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>
	Mikroalbuminurie

Der Risikofaktor Übergewichts wurde definiert ab einem Bodymass Index von 25 kg/m<sup>2</sup>

### 3.9.2. kardiovaskuläre Risikoberechnung

Die kardiovaskuläre Risikoberechnung nach der Framingham-Studie, einer großen Kohortenstudie aus den USA, errechnet das Risiko einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre zu erleiden, anhand des 2001 im JAMA (Journal of the American Medical Association) veröffentlichten Punktescores. Mit einbezogen werden das Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Gesamtcholesterin und der systolische Blutdruck [123].

### 3.9.3. New York Heart Association-Classification

Die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA-Klassifikation) dient der Erhebung des Ausmaßes der Linksherzinsuffizienz. Entsprechend dem Grad der Atemnot in Abhängigkeit der körperlichen Belastung wird die Einteilung in vier Stadien gemäß der Klassifikation der New York Heart Association, welche in Tabelle 9 dargestellt wird, vorgenommen [124, 125].

Tabelle 9: New York Heart Association- Classification

<b>Stadium</b>	<b>Klinische Symptomatik</b>
I	Keine Dyspnoe bei normaler körperlicher Belastung
II	Leichte Dyspnoe bei normaler körperlicher Belastung
III	Dyspnoe bei leichter körperlicher Belastung
IV	Ruhedyspnoe

### 3.9.4. Schweregrade der Angina pectoris

Die stabile Angina pectoris als Hinweis für eine chronische Form der koronaren Herzkrankheit zeichnet sich durch einen retrosternalen oder parasternalen Schmerz aus. Weiterhin können auch vegetative Symptome, sowie ein Ausstrahlen der Schmerzen in die Arme oder in den Kiefer, des Epigastriums oder den Rücken beobachtet werden. Für eine Einstufung der Angina pectoris Symptomatik wurde die Einteilung nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in fünf Klassen eingeteilt (Tabelle 10) [126].

Tabelle 10: Schweregrade der Angina pectoris [127]

<b>Stadium</b>	<b>Symptome</b>
CCS 0	Keine pektanginösen Beschwerden auch bei starker körperlicher Belastung
CCS 1	Pektanginöse Beschwerden nur bei schwerer körperlicher Belastung
CCS 2	Geringgradige Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität
CCS 3	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität, Angina pectoris bereits nach dem Steigen eines Stockwerkes
CCS 4	Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung, Ruheschmerzen

### **3.10. Medikation**

Bei Entlassung erhielten alle Patienten Aspirin, Lipidsenker, Angiotensin-Converting Enzym oder AT 1-Rezeptor Blocker, Betablocker und andere Antihypertensiva, welche den Blutdruck auf den Zielblutdruck senkten. Eine Unterscheidung, ob die Medikation aufgrund eines Bluthochdruckes oder einer ischämischen Herzkrankheit gegeben wurde, war nicht möglich. Follow up Daten wurden von 1436 Patienten, was 90% unseres Patientkollektives ausmacht, erhoben. Den einweisenden Ärzten wurde die weitere Behandlung gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen.

### **3.11. Follow up**

Die Mehrheit der Patienten wurde in unserer Ambulanz weiterbehandelt. Für die Patienten, die sich im Anschluss des oben genannten Prozederes nicht in unserer Ambulanz vorstellten, kontaktierten wir den weiterbehandelnden Arzt. Die Mortalitätsrate entnahmen wir dem so genannten „Sterberegister Berlin-Brandenburg“. Dieses Register nahm die Todesursache, welche auf dem Totenschein dokumentiert wurde, auf. Jedoch waren wir nicht berechtigt die Todesursache und das Todesdatum zu erfahren.

### **3.12. Statistische Analysen**

Die ermittelten Daten wurden in Tabellen innerhalb der Programme Excel 2003 (Microsoft®) und SPSS) eingetragen.

Mittels Tabellen und Diagrammen von Microsoft Excel, GraphPad Prism® 3 der Firma GraphPad Software Inc. und statistischen Testungen innerhalb des statistischen Analysesystems

R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.) wurde die statistische Auswertung vorgenommen.

Die Mehrheit der analysierten quantitativen Variablen wichen von der Gaußschen Normalverteilung. Um Probleme der unterschiedlichen statistischen Aussagekraft der parametrischen gegenüber der nichtparametrischen Analyse zu vermeiden, benutzen wir den Wilcoxon-Mann-Whitney Test zum Vergleich der Messwerte, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen zwischen den Gruppen. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde hierbei als signifikant angesehen. Kategoriale Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test geprüft. Unterschiede zwischen den Gruppen könnten durch offensichtliche Unterschiede in den verschiedenen Kovariablen verfälscht sein, sodass wir alle Analysen in gleiche Untergruppen hinsichtlich Geschlechts, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, refraktäre Hypertonie und KHK schichteten. Subgruppen wurden basierend auf Propensity scores als Abstandsmaß konstruiert, sodass die Verteilung der Kovariablen zweier untersuchter Gruppen so ähnlich wie möglich war. Die Zahl der Untergruppen wurde auf sieben beschränkt. Durch das Matchen der Untergruppen Kovariablen konnten diese die statistischen Tests nicht verfälschen. Jedes Subjekt wurde einer dieser Untergruppen zugeordnet.

Zum Schluss verglichen wir die mittleren Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Testergebnisse wurden für jede Untergruppe gesondert berechnet und kombiniert. Dieser Ansatz ist ähnlich der Matched-pairs Analyse und erfordert keine Mindeststichprobengröße für alle Matching Kriterien und kann damit alle verfügbaren Subjekte integrieren.[112, 128, 129]. Neben dem Testen der Gruppenunterschiede führten wir eine logistische Regression und eine ordinale logistische Regression durch. Wir berichten über die Odds- Ratio Ergebnisse dieser Analysen. Analysen wurden mit dem Programmsystem R und SPSS, Programmsysteme für statistische Analysen durchgeführt [130].

## 4. Ergebnisse

Die Daten unserer Analyse begannen ab dem Jahr 1995. Es handelte sich in der Analyse um 1561 Patienten, die zur invasiven Diagnostik unter dem Verdacht einer koronaren Herzerkrankung in die Franz-Vollhard Klinik kamen. Von den Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, bildeten wir die Nierenarterien ab und verfolgten die Kohorte für ein Jahrzehnt. Patienten mit einer ANAS größer 50 % erhielten eine Intervention mittels PTA und ggf. Stenting der Nierenarterie nach klinischer Einschätzung.

### **4.1. Charakterisierung ANAS versus Kontrollgruppe**

#### 4.1.1 Primärergebnisse - Charakterisierung des Gesamtkollektives präinterventionell

Die Beobachtung unserer Analyse begann unmittelbar vor dem Zeitpunkt der Entscheidung einer möglichen Intervention. Die Verteilung der beiden Gruppen ist in Abbildung 2 dargestellt. Im weiteren Verlauf möchte ich auf die wichtigsten Parameter eingehen.

- Gruppe 1: mit einer Anzahl von 171 Patienten, welche ANAS mit einem Stenosegrad  $\geq 50\%$ ,
- Gruppe 2: mit einer Anzahl von 126 Patienten, welche nicht hämodynamisch relevante arteriosklerotische Plaque in der Nierenarterie mit einem Stenosegrad  $< 50\%$  (ARAP) und
- Gruppe 3: mit 1264 Patienten, welche keine ANAS in der Arteriographie aufwiesen

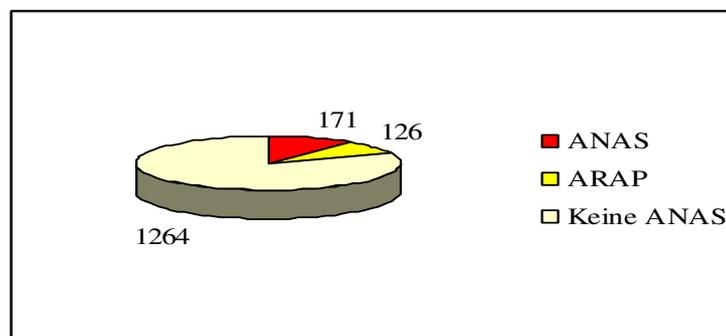


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gruppen des gesamten Patientenkollektives n=1561

Eine quantitative Bewertung der ANAS wurde bei 118 Patienten durchgeführt. Wir konnten zudem 126 Patienten identifizieren, die eine Plaque an mindestens einer Nierenarterie aufwiesen. Das Vorhandensein einer ANAP wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine Plaque hat keine hämodynamische Relevanz, stellt aber einen atherosklerotischen Prozess dar und ist somit kein angiographischer Normalbefund. Deshalb haben wir diese Ergebnisse separat dargestellt.

In den folgenden Analysen wurden 171 Patienten mit einer ANAS mit einer Diameterstenose größer 50% und 1264 Patienten ohne eine ANAS betrachtet.

#### 4.1.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur

In Tabelle 11 wurden die Basischarakteristika Alter und Geschlechterverteilung dargestellt. Im Folgenden handelt es sich um 1023 Männer und 538 Frauen im Alter zwischen 24 und 88 Jahren zum Zeitpunkt der möglichen Intervention. Dabei fiel ein im Durchschnitt deutlich älteres Patientenkollektiv, der Patienten mit einer ANAS, mit einem Altersdurchschnitt von  $67 \pm 9$  Jahren als bei den Patienten, die keine Veränderung an den Nierenarterien aufwiesen mit einem Altersdurchschnitt von  $61 \pm 10$  Jahren auf ( $p < 0,001$ ). Abbildung 3 zeigt die detaillierte Altersstruktur der untersuchten Patienten. Bezüglich der Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,9$ ). In der Gruppe der ANAS waren 34,6% Frauen vertreten, in der Kontrollgruppe waren es 34,1%.

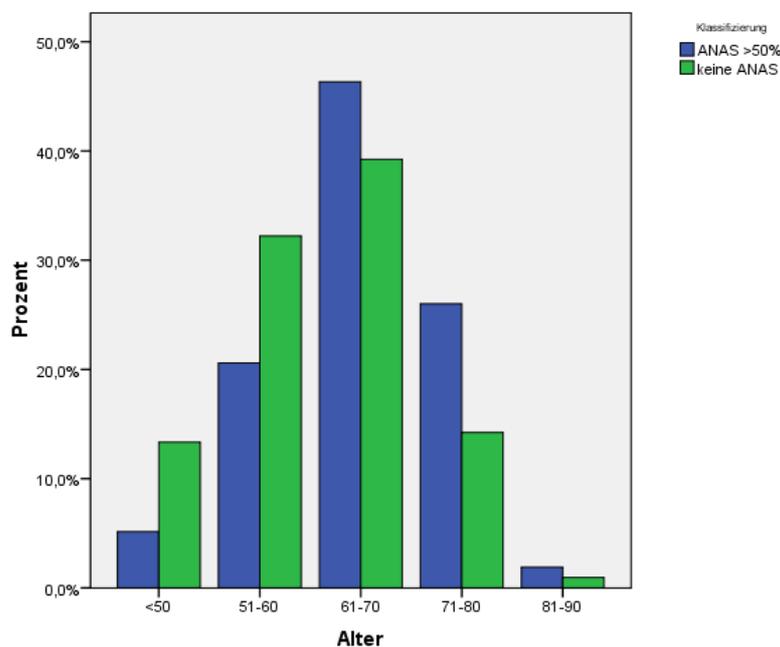


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung in Bezug auf Alter und die Nierenarterienklassifikation des gesamten Patientenkollektiv n=1435

Tabelle 11: Charakteristika Alter und Geschlecht ANAS versus Kontrollegruppe

Variabel	ANAS (n=171)	Kontrolle (n=1264)	p-Wert
Alter [Jahre] Median [ $\pm$ SD]	67 ( $\pm$ 9)	61 ( $\pm$ 10)	< 0,01
Weibliches Geschlecht	34,6 %	34,1%	0,9

#### 4.1.1.2. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Die Analyse erfasste neben dem erhöhten Altersdurchschnitt in der Gruppen der ANAS versus die Kontrollgruppe, die kardiovaskulären Komorbiditäten in den einzelnen Gruppen. Die Patienten mit einer ANAS lagen in den Komorbiditäten: Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (36,0% vs. 11,2%), Koronare Herzerkrankung (80,0% vs. 56,5%) und Metabolisches Syndrom (32,80% vs. 24,37%) über dem Gesamtdurchschnitt des Patientenkollektives. Patienten

mit einer ANAS hatten einen nicht signifikanten geringeren BMI als Patienten ohne eine ANAS (p 0,09).

Gemäß der Framingham-Studie wurde das Risiko, einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre zu erleiden, berechnet. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Kardiovaskuläre Komorbiditäten ANAS versus Kontrollgruppe

Variabel	ANAS n:171	Kontrolle n:1264	p-Werte
Angina pectoris	75,1%	78,1%	0,1
KHK	80%	56,5%	<0,05
pAVK	36%	11,2%	<0,01
Schlaganfall	5%	4%	0,8
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,8 (±3,8)	28,7 (±4,2)	0,09
Diabetes mellitus	27,9 %	28,2 %	0,8
Metabolisches Syndrom	32,80%	24,37%	0,004
10 Jahres Risiko AMI	32,78%(±16,91)	31,26%(±17,6)	0,41

KHK: Koronare Gefäßerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

In Tabelle 12 wurde die Anzahl der oben genannten kardialen Risikofaktoren den prozentualen Häufigkeiten gegenübergestellt. Daraus war erkennbar, dass Patienten mit einer ANAS in sich mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren vereinigen als Patienten der Kontrollgruppe (p= 0,01).

#### 4.1.1.3. Koronare Gefäßerkrankung, Schweregrad der Angina pectoris, Schweregrad der Linksherzinsuffizienz ANAS versus Kontrollgruppe

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) zählt zu den kardiovaskulären Endorganschäden. Die KHK zeigt den Schweregrad der chronisch ischämischen Herzkrankheit bei initialer Diagnosestellung der ANAS. Wie in Tabelle 13 zu erkennen, hatten Patienten mit einer ANAS signifikant mehr koronare 3-Gefäßerkrankungen als Patienten der Kontrollgruppe (42,7% vs. 20,9%; p<0,01).

Tabelle 13: Angiographisch dokumentierte koronare Gefäßerkrankung (KHK) ANAS versus Kontrollgruppe

KHK	ANAS n:171	Kontrolle n:1264
0	20,1 %	43,5%
1	11,9%	19,9%
2	25,3%	15,7%
3	42,7%	20,9%

Bezüglich des CCS-Stadiums gab es in den durchgeführten statistischen Analysen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen siehe Tabelle 14. 51,1% der Patienten mit einer

ANAS befanden sich in der einer CCS-Klasse größer 1. Bei den Patienten ohne eine ANAS waren es 58,3%. Hinsichtlich der NYHA-Klassifikation war keine Signifikanz erkennbar.

Tabelle 14: Angina pectoris (CCS-Klassifikation) ANAS versus Kontrollgruppe

CCS-Stadium	ANAS n:171	Kontrolle n:1264
0	29,9%	19,5%
1	19,1%	21,7%
2	34,9%	42,6%
3	11,6%	12,2%
4	4,6%	3,5%

#### 4.1.1.4. Blutdruckmedikamente

Für 1567 Patienten war es möglich, die zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Intervention verabreichte Medikation zu ermitteln. Die Patienten erhielten in beiden Gruppen Medikamente aus bis zu 5 Substanzenklassen der Antihypertensiva. Die am häufigsten verordneten Antihypertensiva waren in beiden Gruppen B-Blocker, RAS-Blocker, Diuretika und Calciumantagonisten. In Abbildung 4 ist ersichtlich, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der verschrieben Substanzenklassen der Antihypertensiva bestanden.

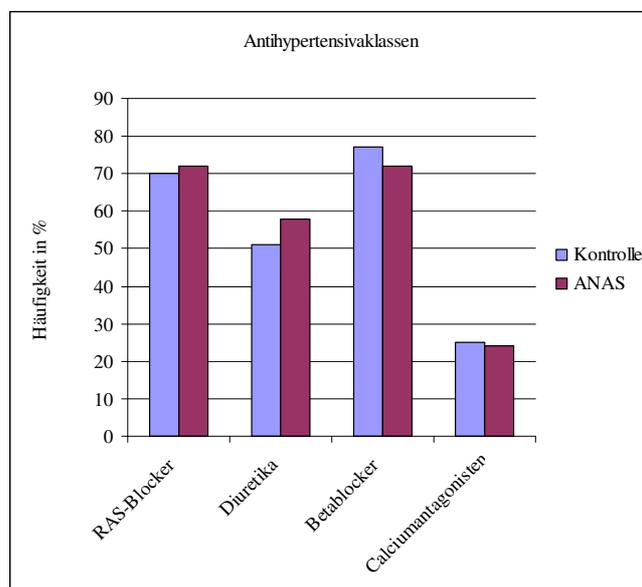


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Substanzenklassen der Antihypertensiva Vergleich der Pat. mit einer ANAS: n=171 und Pat. ohne ANAS: n=1264

#### 4.1.1.5. Labor

Die durchgeführten Laboruntersuchungen sind in Tabelle 15 dargestellt. Die wichtigsten Parameter möchte ich im weiteren Verlauf besprechen.

Tabelle 15: Laborwerte ANAS versus Kontrollpatienten

Variabel	ANAS (n=171)	Kontrolle (n=1264)	p-Wert
eGFR[mg/dl] [±SD]	62,1(±22,31)	73,41 (±18,63)	<0,0001
Proteinurie (positiv)	35%	22%	<0,01
Harnstoff [mmol/l]	9,98 (±9,52)	6,77 (±2,3)	0,0078
HbA1c(%)+interquartile Range	5,8 (5,4-6,3)	5,9 (5,4-6,9)	0,6
Cholesterol [mg/dl] [±SD]	221(±55)	223,8 (±48,5)	0,1
LDL [mg/dl] [±SD]	136 (±55)	146,7 (±44)	0,07
HDL [mg/dl] [±SD]	48 (±16)	47,5 (±15)	0,8

### Nierenfunktion

Für den Zeitpunkt unmittelbar vor der Intervention lagen von 538 Patienten Kreatininwerte vor. Patienten mit einer ANAS hatten höhere absolute Werte, Mittelwert 115,34 µmol/l im Gegensatz zu der Gruppe ohne ANAS mit einem Mittelwert des Kreatinins von 94,75 µmol/l. Die Testung der Signifikanz nach Man Whithney ergab einen p-Wert von 0,001. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wies einen signifikanten Unterschied zwischen den ANAS Patienten versus den Kontrollpatienten auf(62,10 ± 1,50 versus 73,41 ± 0,93; p<0,001) (Abb. 5).

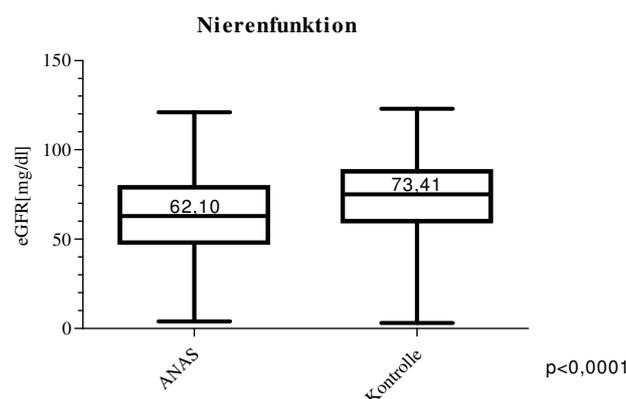


Abb. 5: eGFR [mg/dl] im Serum Vergleich der Pat. mit einer ANAS: n=171 und Pat. ohne ANAS: n=1264

Für den Laborparameter Harnstoff, wurde ein Mittelwert von 9,98 (±9,52) mmol/l bei den Patienten mit einer ANAS und 6,77 (± 2,3) mmol/l bei den Kontrollpatienten ermittelt. Dieser Unterschied war nach Man Whithney (p=0,0078) signifikant.

Es wurde signifikant bei deutlich mehr Patienten mit einer ANAS mit 41,5% eine Proteinurie nachgewiesen als 6,1% der Patienten ohne eine ANAS (p=0,0002). Die weiteren Laborparameter wie Nüchtern Blutzucker, HbA1c, Kalium, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, CRP ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen im Zeitintervall unmittelbar vor der Intervention.

## Biomarker

In einer Untergruppe von 550 Patienten (ANAS mit 208 Patienten versus Kontrolle mit 342 Patienten) konnten wir Biomarker untersuchen. Die Kohorte unterschied sich nicht in Blutdruck und Herz-Kreislauf-Endorganschädigungen von der ursprünglichen Kohorte. Tabelle 16 und Abb. 6-8 zeigen den Biomarkerstatus. Die Patienten mit einer ANAS hatten signifikant höhere BNP-Werte, höhere CRP-Werte und nicht signifikant höhere Troponin I Konzentrationen als Patienten ohne eine ANAS.

Tabelle 16: Biomarker ANAS versus Kontrollpatienten

Variabel	ANAS (n=208)	Kontrolle (n=337)	p-Wert
BNP [pg/ml]	299,3 (±34,67)	110,9 (±9,21)	<0,0001
hsCRP [mg/dl]	0,98 (±0,11)	0,54 (±0,17)	<0,0001
Troponin I [pg/ml]	43,73(±6,23)	35,66 (±4,90)	0,31

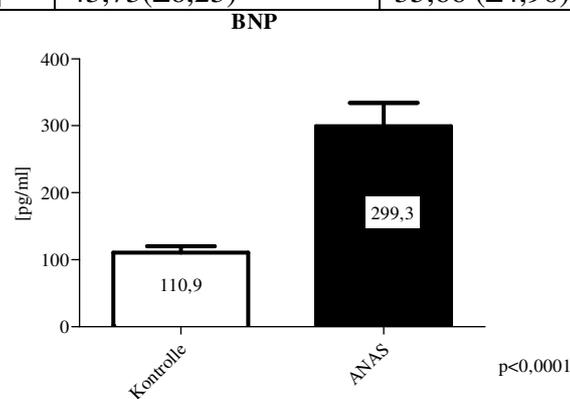


Abb. 6: BNP im Serum Vergleich Patienten mit einer ANAS und der Kontrollgruppe

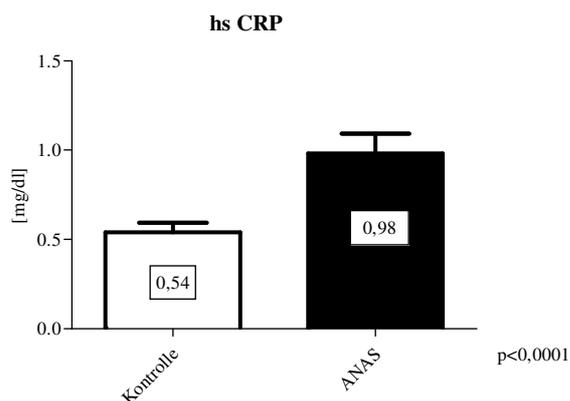


Abb. 7: hsCRP im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe

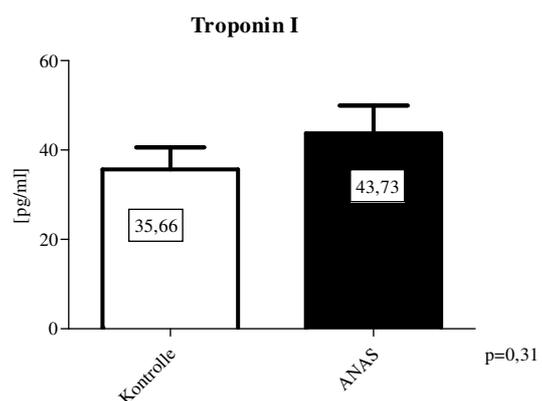


Abb. 8: Troponin I im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe

### 4.1.1.6. Blutdrücke nicht invasiv

Die Blutdrücke im stationären Aufenthalt der Intervention staffelten sich, wie in Tabelle 17 veranschaulicht. Es wurden  $9,3 \pm 4,7$  Blutdrücke nicht invasiv unmittelbar vor (Zeitintervall 1) und nach (Zeitintervall 2) dem Herzkatheter mit möglicher Intervention gemittelt.

Tabelle 17: Blutdrücke nicht invasiv ANAS versus Kontrollpatienten

Variabel [mmHg]	ANAS (n=171)	Kontrolle (n=1264)	p-Wert
Blutdruck systolisch vor Intervention	140,8(±18,88)	137,9(±18,30)	0,05
Blutdruck diastolisch vor Intervention	78,8(±9,17)	81,2(±9,44)	0,002
Blutdruck systolisch nach Intervention	137,9(±15,77)	133,6(±15,24)	0,0005
Blutdruck diastolisch nach Intervention	78,0(±7,71)	79,6(±7,8)	0,01

Der systolische Blutdruck war unmittelbar vor der möglichen Intervention in der ANAS-Gruppe nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (140,8 ± 18,88 mmHg versus 137,9 ± 18,30 mmHg; p=0,05). Ein signifikant niedrigerer diastolischer Blutdruck wurde vor der möglichen Intervention bei den Patienten mit einer ANAS im Vergleich zu den Kontrollpatienten festgestellt. (78,8 ± 9,17mmHg versus 81,2 ± 9,44mmHg; p=0,002). Diese Ergebnisse sind in den Abb. 9 und Abb.10 ersichtlich.

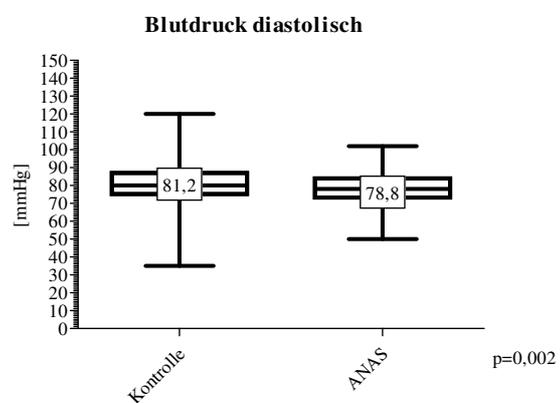
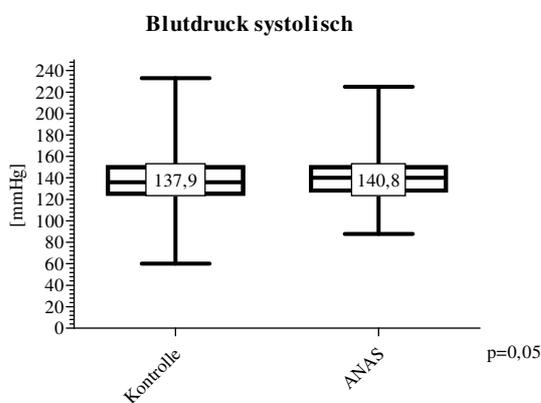


Abb. 9: Blutdruck systolisch vor Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe

Abb. 10: Blutdruck diastolisch vor Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe

Der systolische Blutdruck der ANAS-Gruppe nach der Intervention war signifikant höher als der systolische Blutdruck der Kontrollpatienten (137,9 ± 15,77 mmHg versus 133,6 ± 15,24 mmHg; p=0,0005). Bei den Patienten mit einer ANAS zeigte sich nach der möglichen Intervention ein signifikant niedrigerer diastolischer Blutdruck als bei den Kontrollpatienten (78,0 ± 7,71 mmHg versus 79,6 ± 7,8 mmHg; p=0,01). Diese Ergebnisse sind in Abb. 11 und Abb.12 dargestellt.

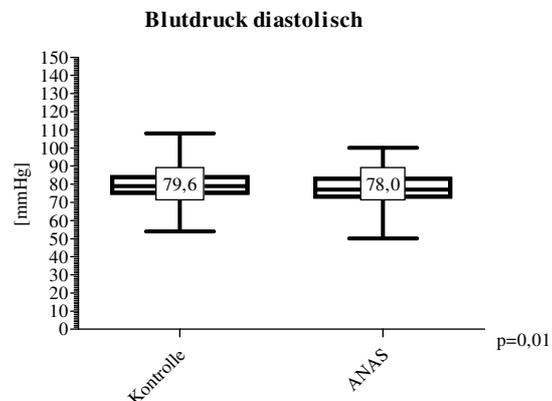
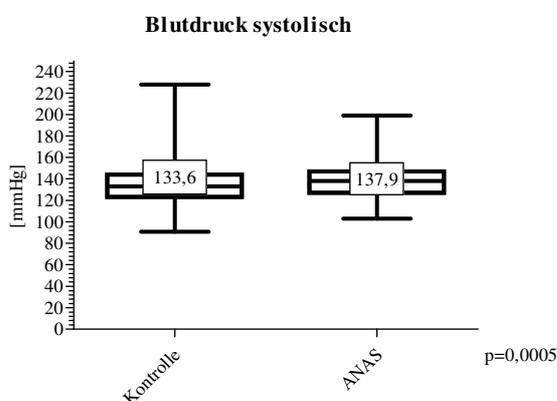


Abb. 11: Blutdruck systolisch nach Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe

Abb. 12: Blutdruck diastolisch nach Intervention Vergleich Pat. mit einer ANAS und der Kontrollgruppe

#### 4.1.1.7. invasive Blutdruckmessung

Von 1435 Patienten konnte vollständiges Datenmaterial hinsichtlich der invasiven Druckmessung im Herzkatheter zum Zeitpunkt der möglichen Intervention entnommen werden. In den Abbildungen 13 und 14 wurden die Patienten mit einer ANAS (n =171) und Patienten, die keine ANAS hatten (n=1264) aufgeführt. In den systolischen Druckmessungen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einer ANAS und den Kontrollpatienten festgestellt werden ( $160,5 \pm 32,69$  mmHg versus  $152,6 \pm 29,39$  mmHg;  $p < 0,0001$ ).

Bei den diastolischen invasiv gemessenen Blutdrücken zeigten die Patienten mit einer ANAS signifikant niedrigere Blutdruckwerte als die Kontrollgruppe ( $76,33 \pm 14,33$  mmHg versus  $78,64 \pm 13,11$  mmHg;  $p = 0,005$ ). Veranschaulicht sind diese Daten in Tabelle 18.

Tabelle 18: invasiv gemessene Blutdruckwerte

Variabel	ANAS(n=171)	Kontrolle(n=1264)	p-Wert
RR systolisch invasiv [mmHg]	160,5 ( $\pm 32,69$ )	152,6 ( $\pm 29,39$ )	<0,0001
RR diastolisch invasiv [mmHg]	76,33 ( $\pm 14,33$ )	78,64 ( $\pm 13,11$ )	0,005
LVEDP[mmHg]	16,73( $\pm 8,17$ )	14,57( $\pm 6,92$ )	<0,0001
EF in %	60,91( $\pm 16,42$ )	67,45( $\pm 13,79$ )	<0,0001

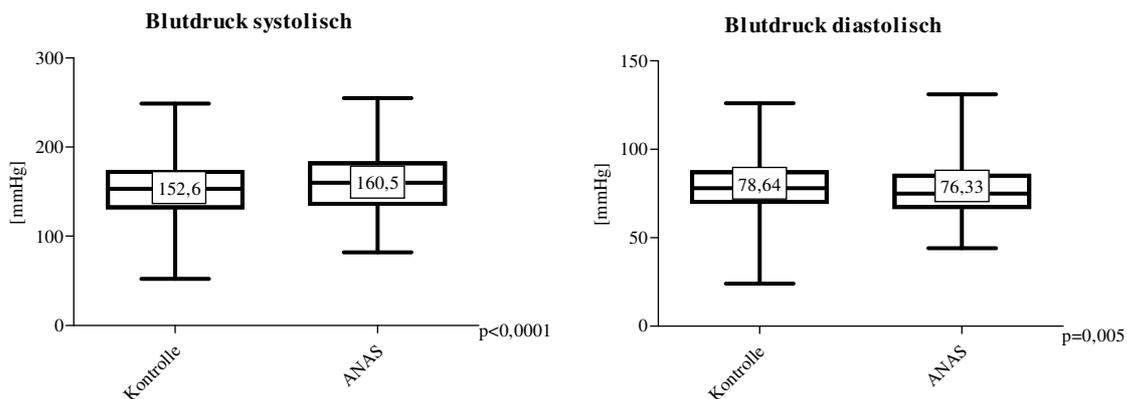


Abb. 13,14: Invasiv gemessener systolischer und diastolischer Blutdruck bei Pat. mit ANAS versus Pat. ohne ANAS

#### Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck

Wie in Abb. 15 ersichtlich, war der Linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdruck (LVEDP) signifikant höher bei den ANAS-Patienten als in der Kontrollgruppe ( $16,73 \pm 8,17$  mmHg versus  $14,57 \pm 6,92$  mmHg;  $p < 0,0001$ ).

### Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck

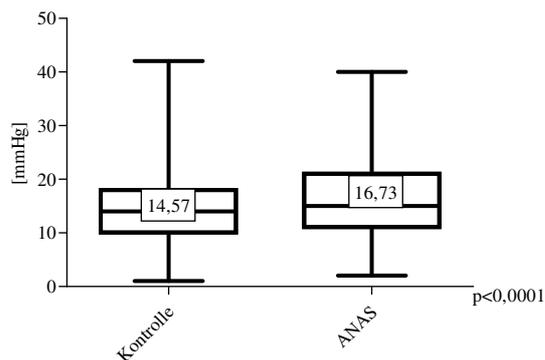


Abb. 15: Invasiv gemessener Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck (LVEDP) bei Pat. mit ANAS n=171 versus Kontrollpatienten: n=1264

### Pumpfunktion

Die EF war in der ANAS-Gruppe versus der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt, aber im Normbereich ( $60,91 \pm 16,42\%$  versus  $67,45 \pm 13,79\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

### 4.1.2. Adjustierung

In Tabelle 19 sind die adjustierten Werte dargestellt, dabei zeigten sich folgende Ergebnisse.

Tabelle 19: Adjustierung ANAS versus Kontrolle

Variabel	ANAS	Kontrolle	p-Werte	PSM	MPA
Angina pectoris	75,1%	78,1%	0,1	0,0887	0,5385
Koronare Gefäßerkrankung	80%	56,5%	<0,05	0,0001	0,0001
pAVK	36%	11,2%	<0,01	0,0001	0,0001
Schlaganfall	5%	4%	0,8	0,3692	0,5549
BMI	26,8 ( $\pm 3,8$ )	28,7 ( $\pm 4,2$ )	0,09	0,0001	0,0001
Diabetes mellitus	27,9 %	28,2 %	0,8	0,722	1,0
Metabolisches Syndrom	32,8%	24,37%	0,004	0,701	0,932
10 Jahres Risiko AMI	32,78% ( $\pm 16,91$ )	31,26% ( $\pm 17,6$ )	0,41	0,146	0,303
<b>Laborwerte</b>					
eGFR[mg/dl] [ $\pm$ SD]	62,1 ( $\pm 22,31$ )	73,41 ( $\pm 18,63$ )	<0,0001	0,001	0,017
Proteinurie (positiv)	35%	22%	<0,01	0,0018	0,052
Harnstoff [mmol/l]	9,98 ( $\pm 9,52$ )	6,77 ( $\pm 2,3$ )	0,0078	0,1209	0,417
HbA1c(%) + interquartile Range	5,8 (5,4-6,3)	5,9 (5,4-6,9)	0,6	0,0521	0,3008
Cholesterol [mg/dl] [ $\pm$ SD]	221 ( $\pm 55$ )	223,8 ( $\pm 48,5$ )	0,1	0,847	0,6673
LDL [mg/dl] [ $\pm$ SD]	136 ( $\pm 55$ )	146,7 ( $\pm 44$ )	0,07	0,6011	0,9048
HDL [mg/dl] [ $\pm$ SD]	48 ( $\pm 16$ )	47,5 ( $\pm 15$ )	0,8	0,7127	0,7771

Variabel	ANAS	Kontrolle	p-Werte	PSM	MPA
<b>Biomarker</b>					
BNP [pg/ml]	299,3(±34,67)	110,9 (±9,21)	<0,0001	0,0001	0,0064
hsCRP [mg/dl]	0,98 (±0,11)	0,54 (±0,17)	<0,0001	0,0001	0,0003
Troponin I [pg/ml]	43,73(±6,23)	35,66 (±4,90)	0,31	0,001	0,0229
<b>Blutdruck nicht invasiv [mmHg]</b>					
Blutdruck systolisch vor Intervention	140,8(±18,88)	137,9(±18,30)	0,05	0,69	0,45
Blutdruck diastolisch vor Intervention	78,8(±9,17)	81,2(±9,44)	0,002	0,02	0,047
Blutdruck systolisch nach Intervention	137,9(±15,77)	133,6(±15,24)	0,0005	0,09	0,39
Blutdruck diastolisch nach Intervention	78,0(±7,71)	79,6(±7,8)	0,01	0,046	0,049
<b>Blutdruckwerte invasiv [mmHg]</b>					
RR systolisch invasiv	160,5(±32,69)	152,6 ±29,39)	<0,0001	0,21	0,62
RR diastolisch invasiv	76,33(±14,33)	78,64 ±13,11)	0,005	0,03	0,43
LVEDP [mmHg]	16,73(±8,17)	14,57(±6,92)	<0,0001	0,0027	0,009
EF [%]	60,91(±16,42)	67,45(±13,79)	<0,0001	0,0001	0,0002

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

Patienten mit ANAS und ohne ANAS unterscheiden sich in vielen wichtigen Risikofaktoren. Diese Unterschiede können zu einem Bias bei der Analyse der ANAS als signifikantem Parameter führen. Daher haben wir die Gruppen in vergleichbare Untergruppen hinsichtlich des Geschlechts, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertonie und KHK mittels Propensity score matching stratifiziert, um so eine „quasi Randomisierung“ zu erreichen. Um den Bias so gering wie möglich zu halten, wurden die Analysen innerhalb der Strata durchgeführt und dann zusammengeführt. Weiterhin führten wir eine Matched-pairs Analyse durch, um vergleichbarere mittlere Unterschiede zwischen den Gruppen zu erzielen.

#### Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Auch nach dem Propensity-Score-Matching konnten signifikant mehr koronare 3-Gefäßerkrankungen und mehr periphere arterielle Verschlusskrankheiten bei den Patienten mit einer ANAS in revers der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Die Mehrheit der Fälle der Angina pectoris und Schlaganfälle blieb nach allen durchgeführten statistischen Analysen nicht signifikant. Eine Veränderung gab es bezüglich des BMIs. Dieser war nach Man Whithney nicht signifikant (p=0,09) und nach dem Propensity score matching und

der Matched-Pairs-Analyse signifikant niedriger in der Gruppe der ANAS versus der Kontrollgruppe (PSM 0,0001; MPA: 0,0001).

#### Substanzenklassen der Antihypertensiva:

Insgesamt konnte nach dem Propensity-Score-Matching und der Matched-Pairs-Analyse kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Substanzenklassen der Antihypertensiva, die beiden Patientengruppen verordnet wurden, festgestellt werden (ANAS:3,0 vs. Kontrolle: 3,2).

#### Labor:

Für den Laborparameter Harnstoff, wurde ein Mittelwert von 9,9 mmol/l bei den Patienten mit einer ANAS und 6,8 mmol/l bei den Kontrollpatienten ermittelt. Dieser Unterschied war nach Man Whithney ( $p=0,0078$ ) signifikant. Keine Signifikanz erwies die Analyse mittels Pair-Matching und Propensity-Score-Matching (PSM:  $p=0,1209$ ; MPA:  $p=0,417$ ).

Für den Laborparameter Kreatinin (ANAS  $115,34 \pm 95,14$   $\mu\text{mol/l}$  versus Kontrolle  $95,75 \pm 47,75$   $\mu\text{mol/l}$ ) zeigte sich eine Signifikanz zwischen den Gruppen ANAS versus keine ANAS nach Man Whithney ( $p=0,011$ ). Keine Signifikanz erwies die Analyse mittels Pair-Matching und Propensity-Score-Matching (PSM:  $p=0,207$ ; MPA:  $p=0,519$ ).

Es wurde signifikant bei deutlich mehr Patienten mit einer ANAS mit 41,5% eine Proteinurie nachgewiesen als 6,1% der Patienten ohne eine ANAS ( $p=0,0002$ ). Diese Signifikanz war auch nach dem Propensity-Score-Matching sichtbar, nicht aber nach der Matched-Pairs-Analyse (PSM:  $p=0,0018$ ; MPA:  $p=0,052$ ).

#### Biomarker

Die Patienten mit einer ANAS hatten signifikant höhere BNP-Werte, höhere CRP-Werte als Patienten ohne eine ANAS. Die erheblichen Unterschiede blieben auch nach Propensity-Score-Anpassung und Matched-Pairs-Analyse. Nach Man Whithney hatten die Patienten mit einer ANAS nicht signifikant höhere Troponin I Konzentrationen ( $p=0,31$ ). Nach dem Propensity-Score-Matching und der Matched-Pairs-Analyse war der Unterschied signifikant (PSM:  $p=0,001$ ; MPA:  $p=0,0229$ ).

#### Blutdrücke:

Vor der möglichen Intervention erfolgte eine nicht invasive Blutdruckmessung in beiden Gruppen. Dabei konnte bei den systolischen Blutdruckwerten nach vorgenommener Adjustierung keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die diastolischen Blutdruckwerte waren

auch nach dem PSM ( $p=0,02$ ) und der MPA ( $p=0,047$ ) signifikant höher in der Kontrollgruppe versus der ANAS-Gruppe.

Die Signifikanz nach Man Whithney des systolisch gemessenen Blutdrucks ( $p<0,0001$ ), während des Herzkatheters, konnte nach der Adjustierung nicht erhoben werden. Der diastolische Blutdruck war nach Man Whithney ( $p<0,005$ ) und nach dem Propensity Score Matching ( $p=0,03$ ) signifikant. Keine Signifikanz zeigte die Matched-Pairs-Analyse ( $p=0,43$ ).

Nach der möglichen Intervention erfolgte eine weitere nicht invasive Blutdruckmessung in beiden Gruppen. Der systolische Blutdruck war nach Adjustierung nicht signifikant höher in der ANAS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Der diastolische Blutdruck war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der ANAS-Gruppe (PSM:  $p=0,046$ ; MPA:  $p=0,049$ ).

#### 4.1.3. Follow up

6 Monate nach der möglichen Intervention wurden die oben genannte Labordiagnostik und der Blutdruck geprüft. Die Patienten mit einer ANAS hatten einen mittleren systolischen Blutdruck von  $133,8 \pm 17,24$  mmHg versus Kontrollpatienten mit  $129,7 \pm 14,79$  mmHg. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,01$ ). Die Werte lagen im Normbereich. Der Unterschied des gemessenen mittleren diastolischen Blutdrucks der ANAS-Patienten versus der Kontrollpatienten war auch nach der Adjustierung nicht signifikant ( $76,0 \pm 10,23$  mmHg versus  $76,2 \pm 8,2$  mmHg;  $p=0,75$ ).

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Follow up Nicht invasiv gemessener Blutdruck

<b>Variabel [mmHg]</b>	<b>ANAS (n=130)</b>	<b>Kontrolle (n=363)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>PMS</b>	<b>MPA</b>
RR systolisch	133,8( $\pm$ 17,24)	129,7( $\pm$ 14,79)	0,01	0,033	0,3413
RR diastolisch	76,0( $\pm$ 10,23)	76,2( $\pm$ 8,2)	0,75	0,3767	0,5966

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

#### 4.1.4. Langzeitbeobachtung

##### 4.1.4.1. Langzeitbeobachtung Kategorien

Über unsere kardiologische Ambulanz wurden die Patienten, regelmäßig gesehen, befragt und untersucht. Aus den erhobenen Daten, konnte die Analyse der Patienten mit einer ANAS versus den Kontrollpatienten bezüglich der in Abb. 20 aufgeführten Kategorien fortgesetzt werden. Über 582 Patienten konnte eine Aussage getroffen werden, da die Patienten sich weiter in unserer Ambulanz vorstellten. Nach der Durchführung des nichtparametrischen Tests nach Mann-Whitney-Test und der Matched-Pairs-Analyse sowie des Propensity-Score-Matching konnte bis auf erhöhte Retentionsparameter bei der ANAS-Gruppe ( $p < 0,01$ ) keine Signifikanz bezüglich der in Tabelle 21 aufgeführten Kategorien festgestellt werden.

Tabelle 21: Langzeitbeobachtung Fragebogen

Variabel	ANAS	Kontrolle	p-Wert	PMS	MPA
Mortalität	34,6%	23,3%	0,0007	0,05	0,25
Kreatinin erhöht	31,81%	13,82%	0,0002	0,0008	0,0036
Dialyse	8,0%	3,29%	0,08	0,08	0,18
Herzschwäche	45,45%	55,26%	0,61	0,69	0,68
Luftnot	55,68%	61,18%	0,12	0,20	0,27
Erneut Stationärer Aufenthalt	28,41%	32,90%	0,98	0,93	0,83
Apoplex	17,05%	17,11%	0,90	0,88	0,82
Myokardinfarkt	37,5%	42,11%	0,95	0,81	0,84

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

##### 4.1.4.2. Mortalitätsdaten

Die Mortalitätsrate von 550 Patienten wurde durch die Daten der Ambulanz und der Abfrage durch das Berliner Einwohnermeldeamt ermittelt.

Wie in Abb. 18 dargestellt, konnte bei den 342 Patienten ohne eine Veränderung der Nierenarterien eine Mortalitätsrate von 23,3% und bei den 208 Patienten mit einer Diameterstenose über 50% konnte eine Mortalitätsrate von 36,6% festgestellt werden.

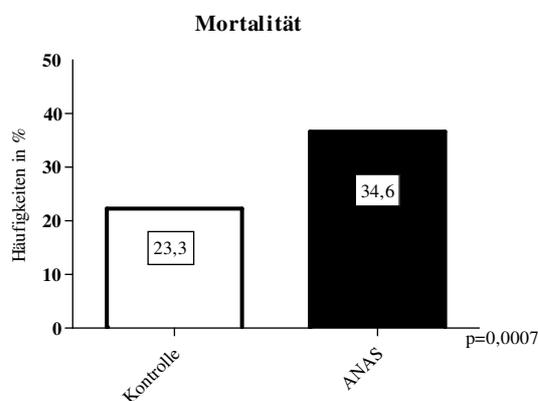


Abb. 16: Mortalitätsdaten bei Pat. mit ANAS versus Kontrolle

#### 4.1.5. ANAS als unabhängiger Prädiktor

Wir führten die Propensity-Score-Analyse und Matched-Pairs-Analysen zwischen den Patienten mit einer ANAS und der Kontrollgruppe für Alter, Geschlecht und den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren durch. Die unabhängigen Vorhersagewerte der verschiedenen Risikofaktoren für das Vorhandensein und die Schwere einer koronaren Herzerkrankung sowie der Mortalität wurden in den Abb. 17 bis 19 mittels logistischer Regressionsanalysen aufgeführt. Diese Analysen zeigen, dass eine ANAS einen signifikanten Prädiktor für das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (OR=2,006; p=0,001), die Schwere einer koronaren Herzerkrankung (OR=2,056; p=0,001) und für die Mortalität (OR=1,686; p=0,030) darstellt. Wir unterstreichen die Hypothese, dass für das kardiovaskuläre Risiko, die ANAS einen unabhängigen prognostischen Marker darstellt.

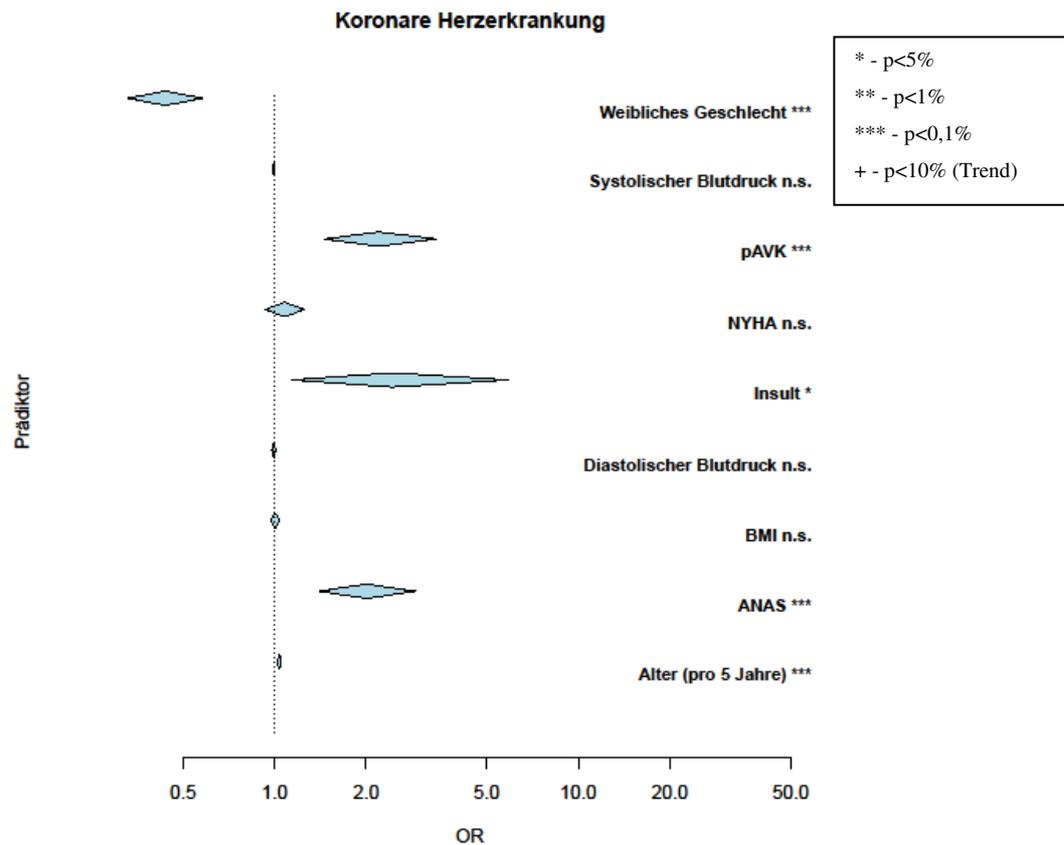


Abb. 17: Prädiktor für das Vorhandensein einer Koronaren Herzkrankheit

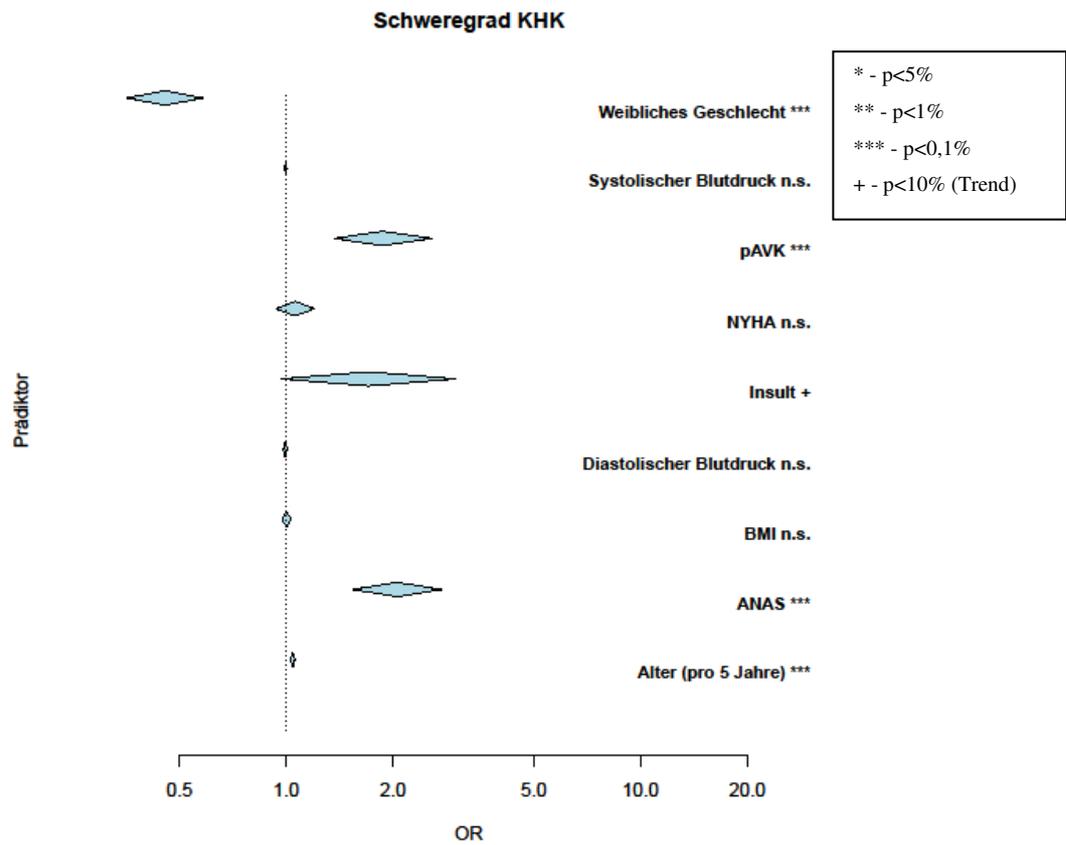


Abb. 18: Prädiktor für die Schwere einer Koronaren Herzkrankheit

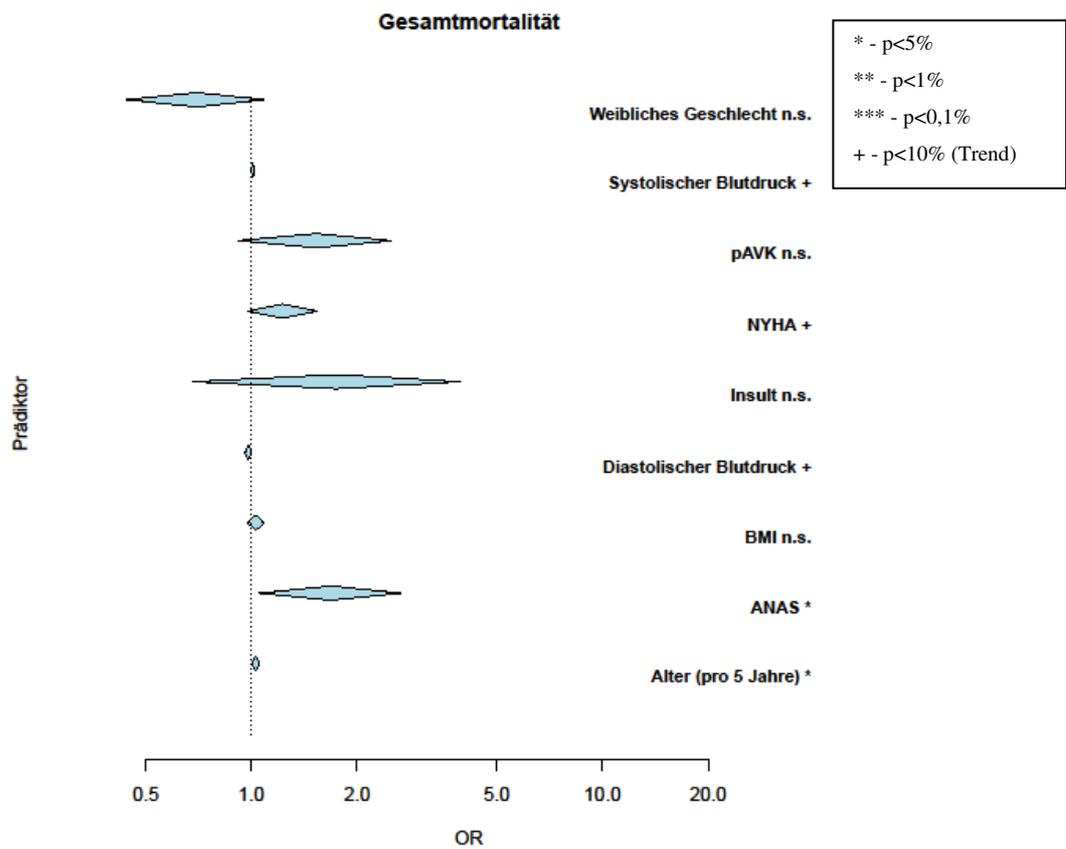


Abb. 19: Prädiktor für die Mortalität

## 4.2. Charakterisierung ANAS versus ANAP

Wir untersuchten in unserer Analyse neben den 171 Patienten mit einer Nierenarterienstenose größer 50% (ANAS) versus den Kontrollpatienten, die 126 Patienten mit einer Plaque an mindestens einer Nierenarterie (ANAP), welche als nicht hämodynamisch relevant gelten. Diese Ergebnisse wurden hier gesondert dargestellt.

### 4.2.1. Primärergebnisse – Charakterisierung der Gruppen ANAS versus ANAP präinterventionell

Zunächst wurde die Charakterisierung der einzelnen Gruppen ANAS versus ANAP vor der möglichen Intervention gezeigt.

#### 4.2.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur

Wie in Tabelle 22 dargestellt, konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters und der Geschlechterverteilung der 171 Patienten mit einer ANAS und der 126 Patienten mit einer ANAP festgestellt werden.

Tabelle 22: Charakteristika Alter und Geschlecht der Patientengruppe der ANAS versus ANAP

Variabel	ANAS (n=171)	ANAP(n=126)	p-Wert
Alter [Jahre] Median [±SD]	67 (± 9)	66 (±9)	0,49
Weibliches Geschlecht	34,6 %	38,3%	0,09

#### 4.2.1.2. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Wir untersuchten die kardiovaskulären Komorbiditäten der Patienten mit einer ANAS gegenüber den ANAP-Patienten. Bis auf signifikant vermehrt periphere arterielle Verschlusskrankheiten bei den Patienten mit einer ANAS gegenüber einer ANAP (36% versus 23%; p=0,004), konnte keine Signifikanz in den in Tabelle 23 aufgeführten Ergebnissen festgestellt werden.

Tabelle 23: Kardiovaskuläre Komorbiditäten ANAS versus ANAP

Variabel	ANAS (n:171)	ANAP (n:126)	p-Werte	PSM	MPA
Angina pectoris	75,1%	72,7%	0,60	0,67	0,88
Koronare Gefäßerkrankung	80%	70%	0,22	0,25	0,30
pAVK	36%	23%	0,004	0,005	0,02
Schlaganfall	5%	6%	0,48	0,56	0,20
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,8 (±3,8)	27,1(±3,8)	0,83	0,95	0,30
Diabetes mellitus	27,9 %	39,4%	0,962	0,790	1,0
Metabolisches Syndrom	32,80%	37,10%	0,407	0,980	0,896
10 Jahres Risiko AMI	32,78%(±16,91)	36,81%(±18,95)	0,337	0,358	0,929

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

#### 4.2.1.3. Koronare Gefäßerkrankung, Schweregrad der Angina pectoris, Schweregrad der Linksherzinsuffizienz ANAS versus ANAP

Wie in Tabelle 24 aufgezeigt, hatten Patienten mit einer ANAS nicht signifikant mehr angiographisch dokumentierte koronare Gefäßerkrankungen als Patienten mit einer ANAP:

Tabelle 24: Angiographisch dokumentierte koronare Gefäßerkrankung (KHK) ANAS vs. ANAP

<b>KHK</b>	<b>ANAS (n:171)</b>	<b>ANAP (n:126)</b>
0	20,1%	30,0%
1	11,9%	19,4%
2	25,3%	20,2%
3	42,7%	30,4%

Tabelle 25: Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society -Classification) ANAS vs. ANAP

<b>CCS-Stadium</b>	<b>ANAS (n:171)</b>	<b>ANAP (n:126)</b>
0	29,9%	26,7%
1	19,1%	17,8%
2	34,9%	34,7%
3	11,6%	14,9%
4	4,6%	5,9%

Bezüglich der NYHA-Klassifikation ergab sich keine Signifikanz in allen statistischen Untersuchungen zwischen den ANAS-Patienten und den ANAP-Patienten (Man Whithney:  $p=0,811$ ; PSM:  $p=0,84$ ; MPA:  $p=0,90$ ). Auch in den CCS-Stadien wie in Tabelle 25 ersichtlich, konnten wir keine Signifikanz ermitteln (Man Whithney:  $p=0,72$ ; PSM:  $p=0,78$ ; MPA:  $p=0,84$ ).

#### 4.2.1.4. Blutdruckmedikamente

Wir ermittelten die zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Intervention verabreichte Medikation der ANAS-Patienten und stellten diese den ANAP-Patienten gegenüber. Die Patienten erhielten in beiden Gruppen Medikamente aus bis zu 5 Substanzenklassen der Antihypertensiva. Die am häufigsten verordneten Antihypertensiva waren in beiden Gruppen B-Blocker, RAS-Blocker, Diuretika und Calciumantagonisten. In Tabelle 26 zeigten wir auf, dass keine signifikanten Unterschiede in allen durchgeführten statistischen Analysen bezüglich der Anzahl der verschrieben Substanzenklassen der Antihypertensiva bestanden.

Tabelle 26: Blutdruckmedikamente ANAS versus ANAP

Variabel	ANAS (n:171)	ANAP (n:126)	p-Werte	PSM	MPA
Nitrate	57,10%	57,94%	0,91	0,91	0,82
RAS-Blocker	69,40%	69,84%	0,60	0,39	0,23
Diuretika	63,09%	53,97%	0,30	0,72	0,80
Beta-Blocker	77,60%	80,95%	0,41	0,33	0,55
Calciumantagonisten	29,34%	31,75%	0,87	0,75	0,60
Sonstige	24,92%	23,02%	0,42	0,43	0,11

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

#### 4.2.1.5. Labor

Die durchgeführten Laboruntersuchungen wurden in Tabelle 25 dargestellt. Die wichtigsten Parameter möchte ich im weiteren Verlauf besprechen.

Tabelle 27: Laborwerte der Patientengruppen ANAS versus ANAP

Variabel	ANAS (n=171)	ANAP (n=126)	p-Wert	PSM	MPA
eGFR[mg/dl] [±SD]	62,1(±22,31)	66,01(±18,70)	0,1713	0,799	0,997
Proteinurie (positiv)	35%	29%	0,64	0,57	0,35
Harnstoff [mmol/l] [±SD]	9,98(±9,52)	7,52 (±4,12)	0,20	0,20	0,31
HbA1c(%) +interquartile Range	5,8 (5,4-6,3)	6,1 (5,5-7,2)	0,08	0,07	0,005
Cholesterol [mg/dl] [±SD]	221(±55)	247 (±62,8)	0,04	0,47	0,72
LDL [mg/dl] [±SD]	136 (±55)	166,3 (±44,3)	0,01	0,17	0,70
HDL [mg/dl] [±SD]	48 (±16)	47,0 (±13)	0,44	0,07	0,32

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

Wie in Tabelle 27 ersichtlich, wies die eGFR keinen signifikanten Unterschied in der ANAS versus der ANAP-Gruppe auf ( $62,1 \pm 22,31$  mg/dl versus  $66,01 \pm 18,70$  mg/dl,  $p=0,17$ ). Auch der Laborparameter Harnstoff zeigte auch nach vorgenommener Adjustierung keine Signifikanz in der ANAS-Gruppe versus die ANAP-Gruppe.

Bis auf einen erhöhten HbA1c-Wert in der ANAP-Gruppe gegenüber der ANAS-Gruppe (6,1% versus 5,8%), der nach der Matched-Pairs-Analyse eine Signifikanz aufwies ( $p=0,005$ ) und dem erhöhtem LDL-Wert im Serum in der ANAP-Gruppe gegenüber der ANAS-Gruppe ( $166,3 \pm 44,3$  mg/dl versus  $136 \pm 55$  mg/dl), der eine Signifikanz nach Man Whithney ( $p=0,01$ ), jedoch nicht nach PSM oder der MPA zeigte, ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede in der ANAS-Gruppe versus der ANAP-Gruppe, in den in Tabelle 21 dargestellten Laborparametern.

### Biomarker

In einer Untergruppe von 292 Patienten (ANAS mit 208 Patienten versus ANAP mit 84 Patienten) konnten wir Biomarker untersuchen. Die Kohorte unterschied sich nicht in Blutdruck und Herz-Kreislauf-Endorganschädigungen von der ursprünglichen Kohorte. Die Tabelle 28 und die Abbildungen 20 und 21 zeigen den Biomarkerstatus. Die Patienten mit einer ANAS hatten nach Mann-Whitney signifikant höhere BNP-Werte ( $299,3 \pm 34,6$  pg/ml versus  $238 \pm 39,00$  pg/ml;  $p < 0,0001$ ), nach PSM und MPA zeigte sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen. Höhere hsCRP-Werte waren in der ANAS-Gruppe versus der ANAP-Gruppe zu verzeichnen ( $0,98 \pm 0,11$  mg/dl versus  $0,75 \pm 0,17$  mg/dl). Dieser Unterschied war nach Propensity-Score-Matching signifikant ( $p = 0,01$ ). In den Troponin I Konzentrationen fanden wir keine Signifikanz zwischen der ANAS-Gruppe versus der ANAP-Gruppe.

Tabelle 28: Biomarker ANAS versus ANAP

Variabel	ANAS (n=208)	ANAP (n=84)	p-Wert	PSM	MPA
BNP[pg/ml]	299,3(±34,67)	238(±39,00)	<0,0001	0,25	0,43
hsCRP[mg/dl]	0,98(±0,11)	0,75(±0,17)	0,26	0,01	0,03
Troponin I [pg/dl]	43,73(±6,23)	42,18(±12,01)	0,90	0,25	0,36

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

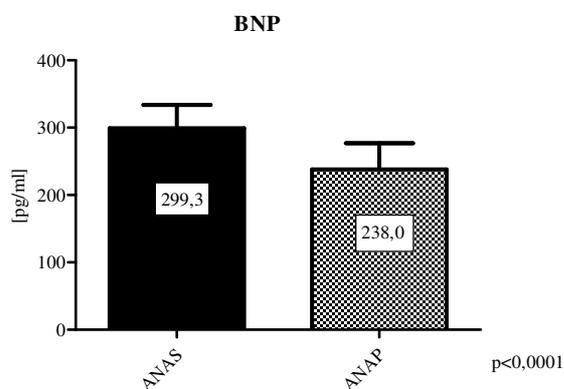


Abb. 20: BNP im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und Pat. mit ANAP

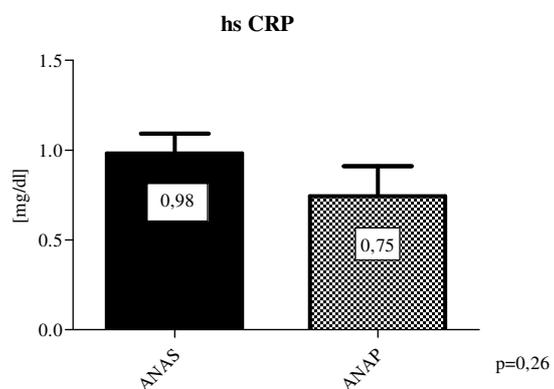


Abb. 21: hsCRP im Serum Vergleich Pat. mit einer ANAS und Pat. mit ANAP

#### 4.2.1.6. Blutdrücke nicht invasiv

Die Blutdrücke im stationären Aufenthalt der Intervention wurden gemittelt und in Tabelle 29 differenziert dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den ANAS-Patienten und den ANAP-Patienten hinsichtlich der nicht invasiven Blutdruckmessungen gefunden.

Tabelle 29: Blutdrücke nicht invasiv ANAS-Gruppe versus ANAP-Gruppe

Variabel	ANAS(n=171)	ANAP (n=126)	p-Wert	PMS	MPA
Blutdruck systolisch vor Intervention [mmHg]	140,8(±18,88)	139,9(±12,19)	0,75	0,64	0,41
Blutdruck diastolisch vor Intervention [mmHg]	78,8(±9,17)	79,9(±7,88)	0,44	0,11	0,07
Blutdruck systolisch nach Intervention [mmHg]	137,9(±15,77)	137,8(±11,34)	0,95	0,83	0,77
Blutdruck diastolisch nach Intervention [mmHg]	78,0(±7,71)	79,2(±6,96)	0,33	0,34	0,54

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

#### 4.2.1.7. Invasive Blutdruckmessung

Zum Zeitpunkt der möglichen Intervention wurden während der Herzkatheteruntersuchung, die in Tabelle 30 aufgeführten Druckmessungen vorgenommen.

Tabelle 30: Invasiv gemessene Druckwerte ANAS versus ANAP

Variabel	ANAS (n=171)	ANAP (n=126)	p-Wert	PMS	MPA
RR systolisch invasiv[mmHg]	160,5(±32,69)	162,1(±26,56)	0,61	0,25	0,40
RR diastolisch invasiv[mmHg]	76,33(±14,33)	78,52(±15,26)	0,15	0,11	0,16
LVEDP[mmHg]	16,73(±8,17)	15,04(±7,41)	0,04	0,10	0,004
EF [%]	60,91(±16,42)	66,21(±16,12)	0,0024	0,002	0,18

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

Die Abbildungen 22 und 23 zeigen die invasiv gemessenen Blutdruckwerte zwischen der ANAS-Gruppe und der ANAP-Gruppe. In den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten zwischen der ANAS-Gruppe und der ANAP-Gruppe gab es in allen durchgeführten statistischen Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede.

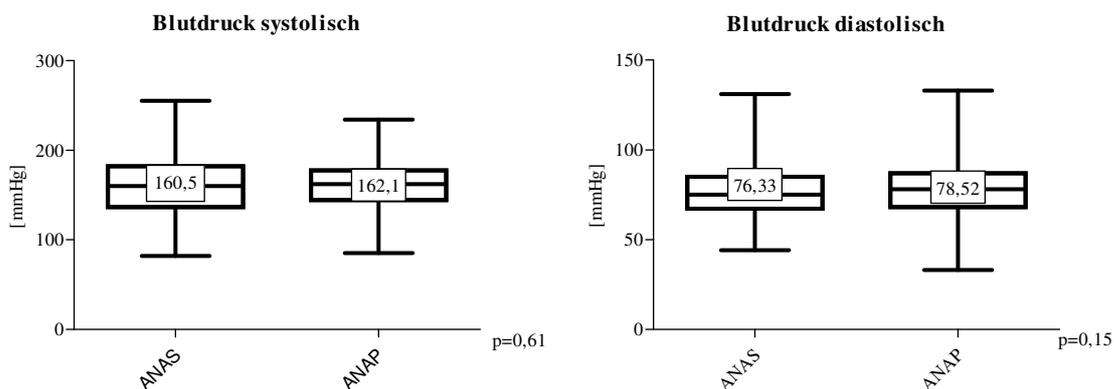


Abb. 22, 23: Invasiv gemessener systolischer und diastolischer Blutdruck bei Pat. mit ANAS versus Pat. mit ANAP

Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck

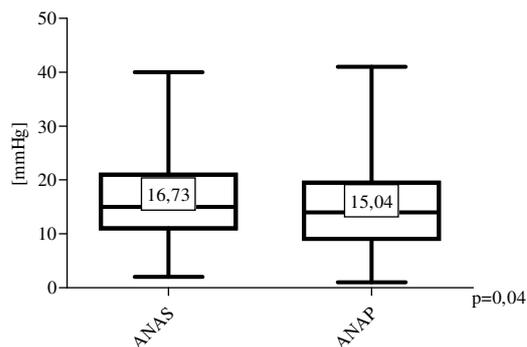


Abb. 24: Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck bei Pat. mit ANAS vs. ANAP

Wie in Abb. 24 ersichtlich, wies der Linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdruck (LVEDP) signifikant höhere Werte in der ANAS-Gruppe versus der ANAP-Gruppe nach Man Whitney und der MPA auf ( $16,73 \pm 8,17$  mmHg versus  $15,04 \pm 7,41$  mmHg;  $p=0,04$ ; MPA:  $p=0,004$ ).

Die Ejektionsfraktion (EF) zeigte signifikant höhere Werte in der ANAS-Gruppe versus die ANAP-Gruppe. Diese Werte lagen im Referenzbereich.

#### 4.2.2. Follow up

Der Blutdruck und die oben genannte Labordiagnostik wurden nach 6 Monaten nach der möglichen Intervention begutachtet. Die Patienten mit einer ANAS hatten einen mittleren systolischen Blutdruck von  $133,8 \pm 17,24$  mmHg versus  $135,4 \pm 14,23$  mmHg der ANAP-Gruppe. Dieser Unterschied war auch nach dem PSM und der MPA nicht signifikant. Der Unterschied, der bei dem gemessenen mittleren diastolischen Blutdruck  $76,0 \pm 10,23$  mmHg der ANAS-Patienten versus  $78,1 \pm 8,11$  mmHg der Kontrollpatienten war nicht signifikant.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 31 aufgeführt.

Tabelle 31: Follow up Nicht invasiv gemessener Blutdruck

Variabel	ANAS (n=171)	ANAP (n=126)	p-Wert	PMS	MPA
RR systolisch [mmHg]	133,8( $\pm 17,24$ )	135,4( $\pm 14,23$ )	0,59	0,68	0,46
RR diastolisch [mmHg]	76,0( $\pm 10,23$ )	78,1( $\pm 8,11$ )	0,23	0,40	0,68

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

### 4.2.3. Langzeitbeobachtung

#### 4.2.3.1. Langzeitbeobachtung Kategorien

Über unsere kardiologische Ambulanz wurden die Patienten, regelmäßig gesehen, befragt und untersucht. Aus den erhobenen Daten, konnte die Analyse der Patienten mit einer ANAS versus der Kontrollpatienten bezüglich, der in Tabelle 32 aufgeführten Kategorien, fortgesetzt werden. Über 204 Patienten konnte eine Aussage getroffen werden, da die Patienten sich weiter in unserer Ambulanz vorstellten.

Nach der Durchführung des nichtparametrischen Tests nach Man-Withney-Test und der Matched-Pairs-Analyse sowie des Propensity-Score-Matching konnte in keiner Kategorie eine Signifikanz bezüglich der in Abb. 32 aufgeführten Kategorien festgestellt werden.

Tabelle 32: Langzeitbeobachtung Fragebogen

Variabel	ANAS	ANAP	p-Wert	PMS	MPA
Mortalität	34,6	40,32	0,62	0,89	0,36
Kreatinin erhöht	31,81%	30%	0,65	0,68	0,70
Dialyse	8,0%	6,7%	0,77	0,69	0,54
Herzschwäche	45,45%	57%	0,36	0,36	0,11
Luftnot	55,68%	60%	0,94	0,66	0,68
Erneut Stationärer Aufenthalt	28,41%	40%	0,95	0,77	0,69
Apoplex	17,05%	27%	0,63	1	0,86
Myokardinfarkt	37,5%	30%	0,49	1	0,73

MPA: Matched-Pairs-Analyse; PMS: Propensity-Score-Analyse

#### 4.2.3.2 Mortalität

Die Mortalitätsrate der Patienten wurde durch die Daten der Ambulanz und der Abfrage durch das Berliner Einwohnermeldeamt ermittelt.

Abb. 25 zeigt eine nicht signifikant höhere Mortalitätsrate in der ANAP-Gruppe versus der ANAS-Gruppe (40,3% versus 34,6%;  $p=0,62$ ).

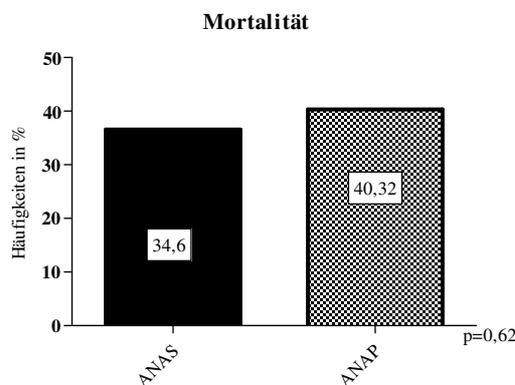


Abb. 25: Mortalitätsdaten bei Patienten mit ANAS versus Pat. mit ANAP

### 4.2.3. ANAP als unabhängiger Prädiktor

Wir führten die Propensity-Score-Analyse und Matched-Pairs-Analysen zwischen den Patienten mit einer ANAP und der Kontrollgruppe für Alter, Geschlecht und den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren durch. Die unabhängigen Vorhersagewerte der unterschiedlichen Risikofaktoren für das Vorhandensein und die Schwere einer koronaren Herzerkrankung sowie der Mortalität wurden in den Abb. 26 bis 28 mittels logistischer Regressionsanalysen aufgezeigt. Diese Analysen präsentieren, dass eine ANAP einen signifikanten Prediktor für das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (OR=1,69; p=0,039) und für die Mortalität (OR=2,153; p=0,015) darstellt. Für die Schwere einer koronaren Herzerkrankung konnte keine Signifikanz festgestellt werden (OR=1,477; p=0,056). Eine ANAP stellt für das das kardiovaskuläre Risiko einen weiteren unabhängigen prognostischen Marker dar.

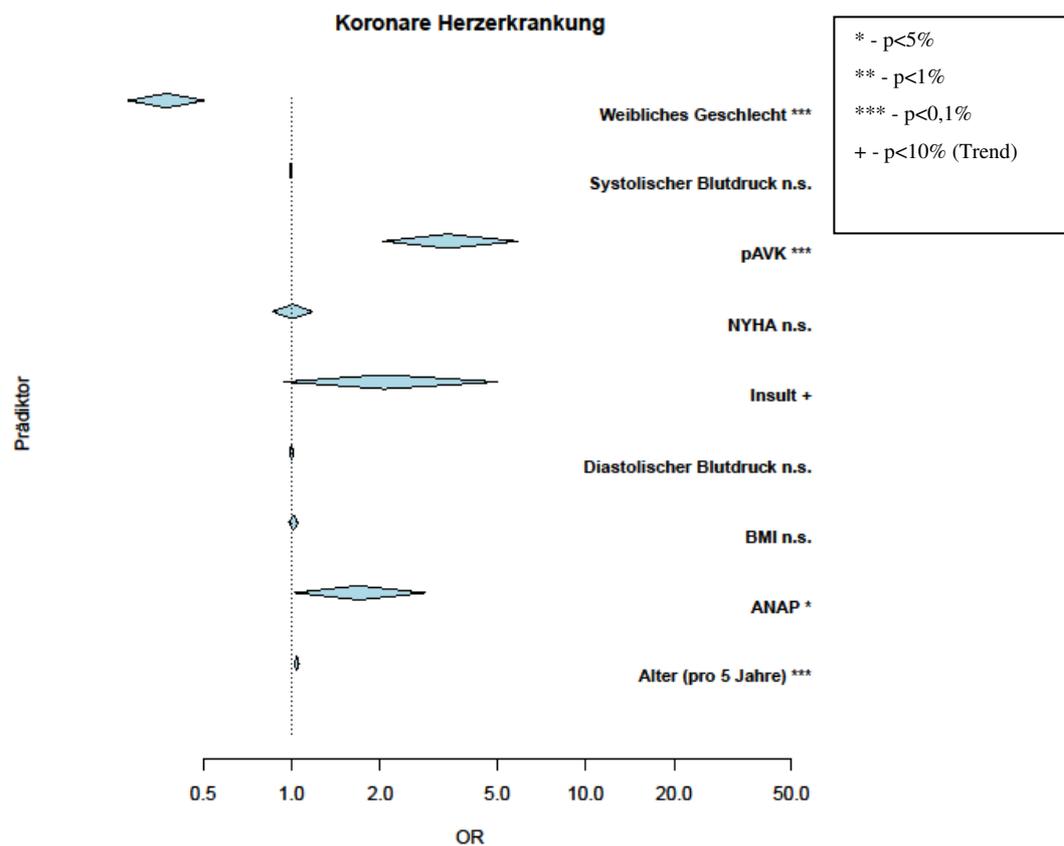


Abb. 26: Prädiktor für das Vorhandensein einer Koronaren Herzkrankheit

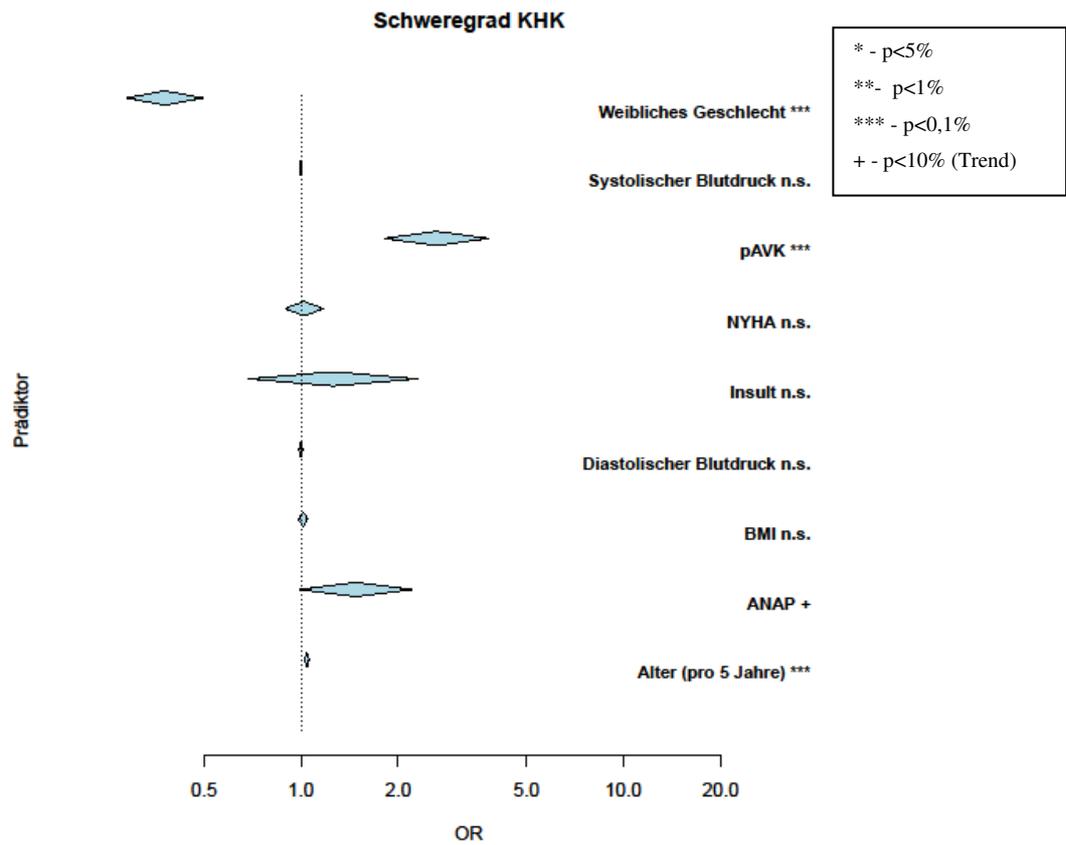


Abb. 27: Prädiktor für die Schwere einer Koronaren Herzkrankheit

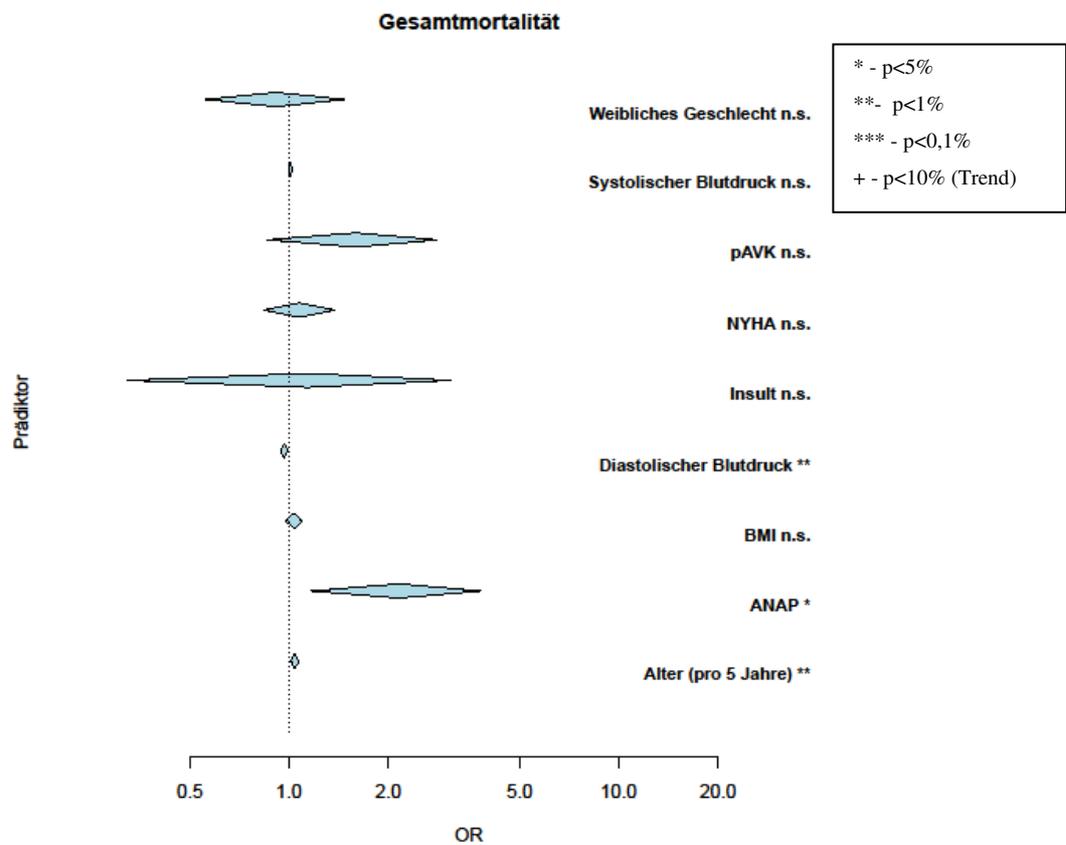


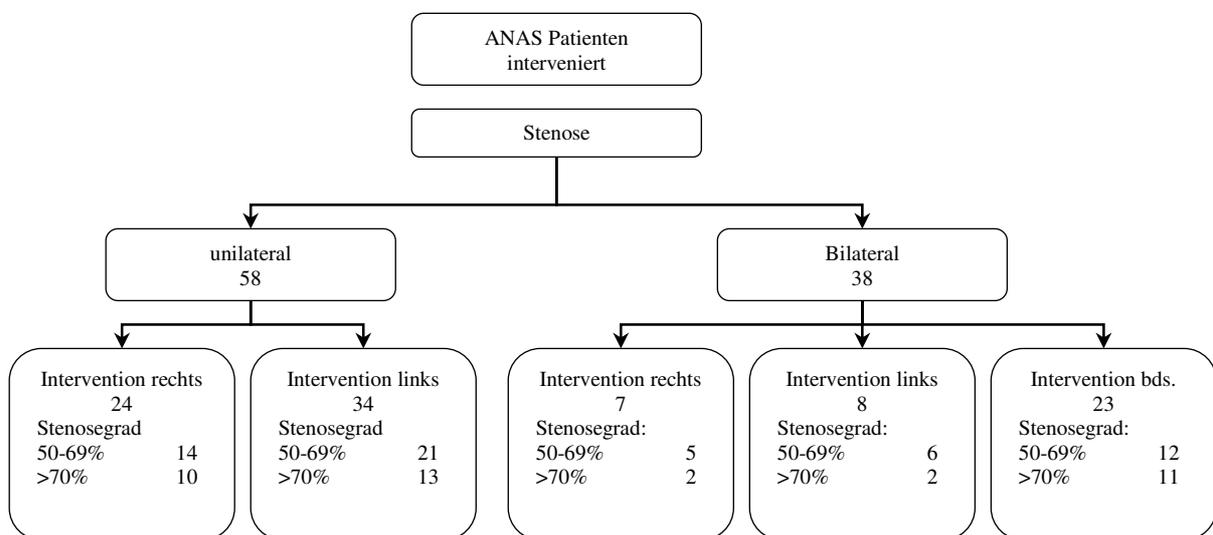
Abb. 28: Prädiktor für die Mortalität

### 4.3. Charakterisierung ANAS interveniert versus konservativ

Bei 171 Patienten war eine ANAS zu verzeichnen, wobei bei 38 Patienten bilateral atherosklerotische Stenosen der Nierenarterien auftraten.

Insgesamt erhielten 96 Patienten eine Dilatation der Nierenarterien, wobei 23 Patienten bilateral versorgt wurden. Insgesamt wurden 114 PTAs veranlasst. Bei 110 Interventionen wurde primär ein Stenting durchgeführt.

Von den 171 Patienten mit einer ANAS erhielten 96 Patienten eine Dilatation und eine Stenteinlage einer Nierenarterie. 2 Patienten erhielten eine Dilatation einer Nierenarterie und ein Stenting, wobei das Stenting missglückte. 75 der Patienten mit einer ANAS erhielten weder eine Dilatation noch ein Stenting. Die Ergebnisse wurden in Abb. 29 dargestellt.



ANAS: atherosklerotische Nierenarterienstenose, PTA: perkutane transluminale Angioplastie, n.d: nicht durchgeführt, bds: beidseits

Abb. 29: Ätiologie und Stenosegradeinteilung der intervenierten ANAS Pat.

#### 4.3.1. Primärergebnisse – Charakterisierung der Gruppen ANAS interveniert versus konservativ präinterventionell

##### 4.3.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur

In den folgenden Analysen wurden 171 Patienten mit einer ANAS beobachtet, wovon 96 Patienten mittels PTRa oder Stent in den Nierenarterien und 75 Patienten konservativ mittels oraler Medikation behandelt wurden.

Es wurde die Alterstruktur unter den Gruppen genauer untersucht. Dabei fiel ein im Durchschnitt nicht signifikantes älteres Patientenkollektiv, der Patienten, die eine konservative Behandlung erhielten, mit einem Altersdurchschnitt von  $67 \pm 9$  Jahren als bei den Patienten, die sich einer

Intervention unterzogen, mit einem Altersdurchschnitt von  $66\pm 8$  Jahren auf. Abb. 30 zeigt die detaillierte Altersstruktur der untersuchten Patienten. Bezüglich der Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied. In der Gruppe der Intervenierten waren 36,5% Frauen vertreten, in der Gruppe der nicht Intervenierten waren es 34,7%.

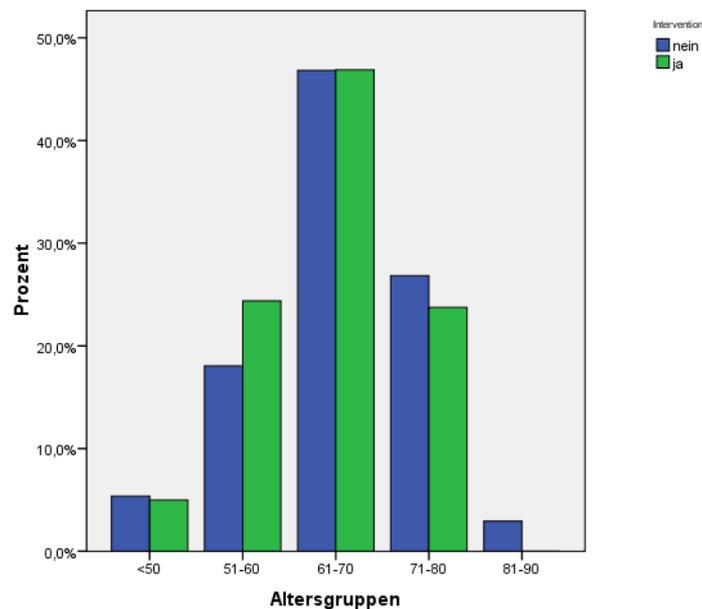


Abb. 30: Häufigkeitsverteilung in Bezug auf Alter und die Nierenarterienklassifikation ANAS-Pat. interveniert versus konservativ

#### 4.3.1.2. Risikofaktoren und kardiovaskuläre Endorganschäden

Tabelle 33 zeigt, dass die kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die kardiovaskulären Endorganschäden keine ausschlaggebenden signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Die Gruppe der konservativ behandelten ANAS-Patienten wiesen in der MPA signifikant mehr Angina pectoris Fälle auf als die Patienten der intervenierten ANAS-Gruppe (67,5% versus 63,9%; MPA:  $p=0,02$ ). Auch hatten die Patienten der konservativ behandelten ANAS-Gruppe in der MPA und dem PSM signifikant häufiger koronare Gefäßerkrankungen als die Patienten der intervenierten ANAS-Gruppe (83,1% versus 69,9%; PSM:  $p=0,02$ ; MPA:  $p=0,04$ ). Dafür litten Interventionspatienten häufiger an Diabetes mellitus ( $p=0,006$ ). Somit waren beide Gruppen vergleichbar.

Tabelle 33: Kardiovaskuläre Komorbiditäten ANAS konservativ versus ANAS interveniert

Variabel	ANAS konservativ n:75	ANAS interveniert n:96	p-Werte	PSM	MPA
Angina pectoris	67,5%	63,9%	0,11	0,14	0,02
Koronare Gefäßerkrankung	83,1%	69,9%	0,08	0,02	0,04
pAVK	26,0%	40,0%	0,49	0,51	0,38
Schlaganfall	3,9%	3,8%	0,97	0,91	0,25
BMI	26,8(±3,84)	27,3(±3,44)	0,31	0,63	0,24
Diabetes mellitus	27,9%	40,6%	0,006	0,953	1,0

PSM: Propensity Score Matching; MPA: Match Pairs Analyse

#### 4.3.1.3. Koronare Gefäßerkrankung ANAS konservativ versus ANAS interveniert

In Tabelle 34 ist die Anzahl der koronaren Gefäßerkrankungen genauer dargestellt. Dabei waren bei der konservativ behandelte Gruppe mehr koronare 3-Gefäßerkrankungen als bei den Interventionspatienten angiographisch nachweisbar (40,3% versus 34,0%).

Tabelle 34: Angiographisch dokumentierte koronare Gefäßerkrankung (KHK) ANAS versus Kontrollgruppe

KHK	ANAS konservativ(n:75)	ANAS interveniert (n:96)
0	16,9%	30,1%
1	13,0%	18,5%
2	29,9%	17,5%
3	40,3%	34,0%

#### 4.3.1.4. Blutdruckmedikamente

Tabelle 35: Blutdruckmedikamente ANAS konservativ versus interveniert

Variabel	ANAS konservativ (n:75)	ANAS interveniert (n:96)	p-Wert	PSM	MPA
Nitrate	50,00%	62,25%	0,36	0,58	0,67
RAS-Blocker	72,22%	66,32%	0,36	0,16	0,08
Diuretika	61,11%	70,41%	0,1	0,35	0,58
Beta-Blocker	73,61%	82,65%	0,04	0,16	0,48
Calciumantagonisten	27,78%	39,80%	0,007	0,02	0,14
Sonstige	25,00%	27,55%	0,47	0,62	0,69

PSM: Propensity Score Matching; MPA: Match Pairs Analyse

Wie die Tabelle 35 verdeutlicht, unterschied sich die verordnete Anzahl der Substanzenklassen der Antihypertensiva nicht signifikant zwischen der ANAS-Gruppe, die eine Intervention erhielt (4,2) gegenüber der konservativ behandelten ANAS-Gruppe (3,1). Im Einzelnen erhielten Patienten mit einer Intervention mehr Calciumkanalblocker (PSM:p=0,02). Die signifikant vermehrt verordneten Betablocker in der Interventionsgruppe gegenüber der konservativ

behandelten Gruppe ließen sich nach der Adjustierung nach PSM und der MPA nicht verifizieren.

#### 4.3.1.5. Labor

Tabelle 36: Labordaten ANAS konservativ vs. ANAS interveniert

Variabel	ANAS konservativ (n=75)	ANAS interveniert (n=96)	p-Wert	PSM	MPA
eGFR[mg/dl] [ $\pm$ SD]	60,5( $\pm$ 26,52)	63,4( $\pm$ 20,51)	0,51	0,52	0,84
Proteinurie (positiv)	41%	14%	0,24	0,19	0,37
Harnstoff [mmol/l] [ $\pm$ SD]	10,37( $\pm$ 9,77)	9,3( $\pm$ 9,22)	0,93	0,85	0,66
HbA1c(%)+interquartile Range	6,0( $\pm$ 0,97)	6,6( $\pm$ 2,04)	0,40	0,79	0,86
Cholesterol [mg/dl] [ $\pm$ SD]	221,0( $\pm$ 54,74)	226,2( $\pm$ 55,62)	0,52	0,40	0,32
LDL [mg/dl] [ $\pm$ SD]	135,8( $\pm$ 47,80)	154,3( $\pm$ 49,87)	0,06	0,046	0,02
HDL [mg/dl] [ $\pm$ SD]	48,3( $\pm$ 15,55)	51,3( $\pm$ 14,28)	0,31	0,14	0,11

PSM: Propensity Score Matching; MPA: Match Pairs Analyse

In Tabelle 36 ist ersichtlich, dass sich die beiden Patientengruppen ANAS konservativ behandelt versus ANAS interveniert, bis auf ein mittleres erhöhtes LDL in der Gruppe der intervenierten ANAS-Patienten gegenüber der konservativ behandelten ANAS-Patienten ( $154,3 \pm 49,87$  mg/dl;  $135,8 \pm 47,80$  mg/dl;  $p=0,047$ ), nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Auch in der Nierenfunktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ANAS interveniert versus ANAS konservativ (eGFR:  $63,4 \pm 20,51$  mg/dl;  $60,5 \pm 26,52$ ;  $p=0,51$ ). Abb. 31 verdeutlicht dieses Ergebnis.

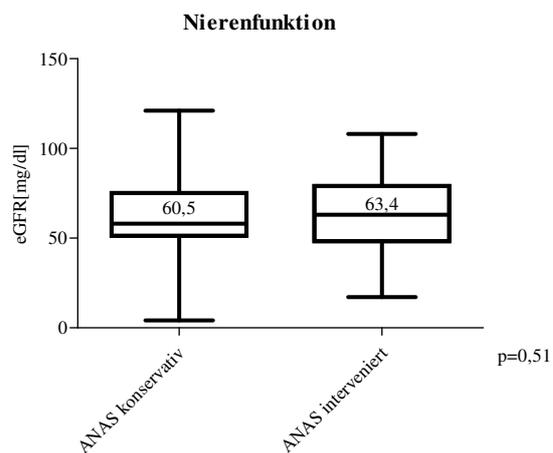


Abb. 31: Nierenfunktion eGFR Pat. ANAS konservativ(n=75) versus ANAS interveniert (n=96)

#### 4.3.1.6. Blutdrücke nicht invasiv

Tabelle 37 und Abb. 32 und 33 verdeutlichen die nicht invasiv gemessenen Blutdrücke im Zeitintervall unmittelbar vor der Intervention und unmittelbar nach der Intervention der

Interventionsgruppe (n=96) versus der konservativ behandelten Gruppe (n=75). Im Zeitintervall vor der möglichen Intervention zeigten sich bei den Interventionspatienten signifikant geringgradig erhöhte nicht invasiv gemessene systolischer Blutdruckwerte gegenüber der konservativ behandelten ANAS-Gruppe ( $143,3 \pm 18,04$  mmHg versus  $138,5 \pm 15,16$  mmHg PSM:  $p=0,03$ ; MPA:  $p=0,02$ ). Im Zeitintervall nach der Intervention zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des nicht invasiv gemessenen systolischen Blutdrucks. Der nicht invasiv gemessene diastolische Blutdruck wies keine signifikanten Unterschiede sowohl vor als auch nach der Intervention auf.

Tabelle 37: Blutdrücke nicht invasiv ANAS-konservativ versus interveniert

Variabel	ANAS konservativ (n=75)	ANAS interveniert (n=96)	p-Wert	PSM	MPA
Blutdruck systolisch vor Intervention [mmHg]	138,5(±15,16)	143,3(±18,04)	0,07	0,03	0,02
Blutdruck diastolisch vor Intervention [mmHg]	78,9(±7,57)	79,7(±9,18)	0,58	0,25	0,59
Blutdruck systolisch nach Intervention [mmHg]	137,3(±14,22)	138,4(±16,87)	0,65	0,50	0,57
Blutdruck diastolisch nach Intervention [mmHg]	78,1(±7,13)	77,8(±8,16)	0,79	0,84	0,35

PSM: Propensity Score Matching; MPA: Match Pairs Analyse

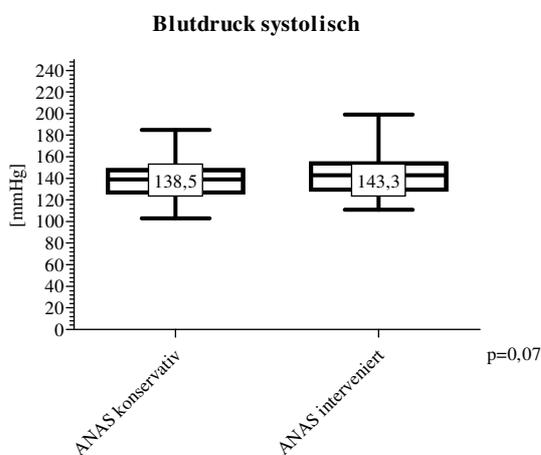


Abb. 32: Nicht invasiv gemessener systolischer Blutdruck vor Intervention bei ANAS Pat. interveniert n= 96 vs. mit ANAS Pat. konservativ n=75 Blutdruck systolisch

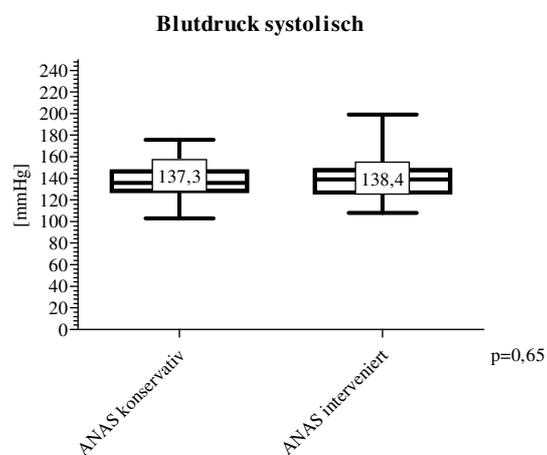


Abb. 33: Nicht invasiv gemessener systolischer Blutdruck nach Intervention bei ANAS Pat. interveniert n= 96 vs. mit ANAS Pat. konservativ n=75 Blutdruck systolisch

#### 4.3.1.7. Invasive Blutdruckmessung

In der invasiven Blutdruckmessung zum Zweitpunkt der möglichen Intervention zeigte die Interventionsgruppe weiterhin signifikant höhere systolische Blutdruckwerte gegenüber der konservativ behandelten Gruppe ( $164,2 \pm 29,92$  mmHg versus  $157,8 \pm 30,59$  mmHg; PSM:  $p=0,04$ ). Die diastolische invasive Blutdruckmessung sowie der linksventrikuläre enddiastolische Druck und die Ejektionsfraktion zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der

Interventionsgruppe und der konservativ behandelten ANAS-Gruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 ersichtlich.

Tabelle 38: Blutdrücke invasiv ANAS-konservativ versus interveniert

Variabel	ANAS konservativ (n=75)	ANAS interveniert (n=96)	p-Wert	PSM	MPA
RR systolisch invasiv [mmHg]	157,8(±30,59)	164,2(±29,92)	0,18	0,04	0,56
RR diastolisch invasiv [mmHg]	76,3(±12,86)	77,4(±15,44)	0,63	0,75	0,98
LVEDP [mmHg]	17,04(±7,75)	17,45(±8,46)	0,76	0,96	0,83
EF [%]	59,4(±14,85)	61,8(±16,82)	0,40	0,06	0,30

PSM: Propensity Score Matching; MPA: Match Pairs Analyse

#### 4.3.2. Follow up

Im Follow up waren ebenfalls signifikant erhöhte systolische Blutdruckwerte bei den Interventionspatienten zu erkennen ( $138,1 \pm 17,36$  mmHg vs.  $130,5 \pm 16,96$  mmHg; PSM:  $p < 0,05$ ). In Tabelle 39 sind diese Ergebnisse aufgeführt.

Tabelle 39: Follow up Nicht invasiv gemessener Blutdruck

Variabel	ANAS konservativ (n=75)	ANAS interveniert (n=96)	p-Wert	PSM	MPA
RR systolisch [mmHg]	130,5(±16,96)	138,1(±17,36)	0,09	0,02	0,3
RR diastolisch [mmHg]	74,9(±7,95)	76,3(±11,57)	0,59	0,83	0,79

PSM: Propensity Score Matching; MPA: Match Pairs Analyse

#### 4.3.3. Langzeitbeobachtung

##### 4.3.3.1. Mortalität

Die Mortalitätsrate war nach 9 Jahren in beiden Gruppen ANAS-interveniert versus ANAS-konservativ nicht signifikant verschieden (35,2% vs. 33,8%;  $p = 0,88$ ). Veranschaulicht wurde dieses Ergebnis in Abb. 34.

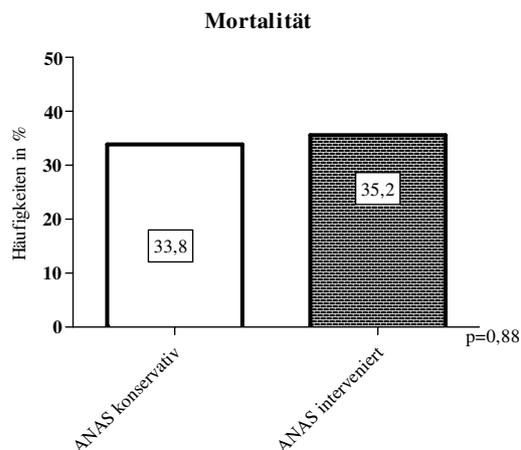


Abb. 34: Mortalitätsdaten bei Pat. mit ANAS interveniert vs. Pat. mit ANAS konservativ

## **5. Diskussion**

Das Therapiemanagement der Patienten mit einer atherosklerotische Nierenarterienstenose durchlebte einen Wandel. Wurde 1938 eine Nephrektomie als Therapie der Wahl durchgeführt, kann heute eine rein medikamentöse Therapie einer ANAS die primäre Therapieoption darstellen. Bis dato hat sich kein einheitlicher Therapiestandard etabliert und wird von den verschiedenen Fachgruppen und Therapiezentren sehr unterschiedlich gehandhabt.

In der vorliegenden Arbeit soll die Bedeutung der ANAS auf die Blutdruckeinstellung und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, sowie der Effekt einer Intervention durch eine Angioplastie oder Stenting aufgezeigt werden.

Wir untersuchten 1561 Patienten mit einer arteriellen Hypertonie. Bei 171 Patienten konnten wir eine ANAS mit einem Stenosedurchmesser größer oder gleich 50% feststellen. Die Patienten mit einer ANAS waren älter ( $67 \pm 9$  Jahre) als die Patienten der Kontrollgruppe ( $61 \pm 9$  Jahre) und wiesen mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten auf. Wir konnten bei den Patienten mit einer ANAS mehr signifikante koronare 3-Gefäßerkrankungen (42,7%) als bei den Patienten der Kontrollgruppe (20,9%) beobachten ( $p < 0,01$ ). Ein ähnliches Ergebnis war bezüglich der pAVK erkennbar. (ANAS versus Kontrolle: 36% versus 11,2%;  $p < 0,01$ ). Die Nierenfunktion wurde an Hand der eGFR gemessen. Als Resultat konnten wir eine niedrigere eGFR bei den Patienten mit einer ANAS versus der Kontrollpatienten messen (62,10 mg/dl versus 73,41 mg/dl;  $p < 0,0001$ ).

Wir zeigten, dass die ANAS ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Endorganschäden ist. Die untersuchten Biomarker BNP und hsCRP spiegelten diesen Sachverhalt wieder. Im Langzeit-Follow up war der Blutdruck, das Kreatinin und die Mortalität erhöht.

Von den 171 ANAS Patienten erhielten 96 ANAS-Patienten eine PTRÄ oder eine Stenteinlage, 75 ANAS-Patienten wurden konservativ behandelt. Wir konnten keinen Einfluss einer Intervention mittels PTRÄ oder Stenteinlage bei den ANAS Patienten auf den Blutdruck oder der Mortalität feststellen.

126 Patienten hatten eine atherosklerotische Plaque in den Nierenarterien mit einem Stenosegrad unter 50% (ANAP). Wir stellten fest, dass Patienten mit einer ANAP einen ähnlichen klinischen Verlauf wie Patienten mit einer ANAS hatten.

### **5.1. ANAS und Mortalität**

Unsere Erhebungen zeigten eine gemeinsame Assoziation gegenüber ANAP, ANAS und Mortalität bei Patienten mit einer Hypertonie. Unabhängig von anderen Risikofaktoren sagt diese

Erkenntnis Mortalität voraus. Die Mortalitätsrate lag bei den ANAS Patienten bei 34,6% versus 23,3% der Patienten der Kontrollgruppe ( $p=0,0007$ ).

Zwei Arbeiten von Dworkin und Colyer zeigten ebenfalls kardiovaskuläre und globale Mortalität bei Patienten mit einer ANAS [108, 131]. Dworkin beschrieb die klassischen klinischen Hinweise, die auf eine arterielle Nierenarterienstenose hindeuten könnten. Bei einem Patienten mit einer schweren oder resistenten Hypertonie, einem Bluthochdruck der mit einer Niereninsuffizienz in Verbindung steht oder eine bestehende Erkrankung anderer Gefäßregionen, sollte die Diagnose einer ANAS abgeklärt werden [108]. Auch Colyer kam zu dem Schluss, dass durch die hohe Prävalenz von Erkrankungen bei Patienten mit einer ANAS, eine ANAS in Verbindung mit einer signifikanten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität steht [131].

Wollenweber et al, eine der frühesten Studien, untersuchte 109 Patienten mit einer ANAS. Das mittlere Alter der Frauen betrug 52 Jahre und bei den Männern 54 Jahre. 88% der Patienten hatten eine Hypertonie, die definiert wurde mit einem diastolischen Blutdruck größer 90 mmHg. Davon erhielten initial 58% der Patienten eine antihypertensive Medikation. Es wurde über eine 5 Jahres Mortalitätsrate von 33% bei ANAS Patienten versus 8% in der Normalbevölkerung berichtet [27]. Damit zeigte Wollenweber et al. eine geringere 5-Jahres -Mortalitätsrate von 1,6% bei den Patienten mit einer ANAS, welche durchschnittlich 13 Jahre jünger waren, auf. Es ist zu bedenken, dass unsere Erhebungen ein deutlich längeres Follow up bis zu 16,2 Jahre aufwies und bei Wollenweber nur 30 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet wurden.

Wollenweber postulierte, dass bei Patienten mit einer ANAS, das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität größer zu sein scheine, als das Risiko des Blutdruckanstieges. ANAS schien ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu sein [27].

Conlon et al zeigte in einem 4 Jahres Follow up eine Mortalität von 35% bei den ANAS Patienten versus 14% bei den Kontrollpatienten ( $p=0,0001$ ). Er untersuchte 1235 Patienten, die sich einer diagnostischen Koronarangiographie mit anschließender abdominalen Aortographie unterzogen, wovon 896 Patienten über 4 Jahre betrachtet wurden. Er beobachtete 326 Patienten weniger als wir. Mit einem Follow up von 4 Jahren betrachtete Conlon die Patienten über einen geringeren Zeitraum hinweg als unsere oben dargestellten Erhebungen. Conlon definierte eine ANAS ab einer Lumeneinengung von 50%. Diese Definition einer ANAS nahmen wir auch in unserer Analyse vor. 11% der Patienten hatten eine unilaterale und 4% der Patienten eine bilaterale ANAS, dagegen zeigten unsere Erhebungen bei 6,7% der Patienten eine unilaterale ANAS und bei 3,9% der Patienten eine bilaterale ANAS. Damit konnten wir bei den ANAS-Patienten im Verhältnis mehr Patienten mit einer bilateralen ANAS feststellen als Conlon. Die arterielle Hypertonie wurde auch hier gemäß der NYHA- Kriterien mit einem diastolischen

Blutdruck größer 90 mmHg definiert. Conlon sah, dass die ANAS eine hohe signifikante Auswirkung auf das Überleben zu haben scheine, unabhängig von den unabhängigen Variablen wie Geschlecht und Alter, was unsere Erhebungen unterstützen [132]. 80% unserer ANAS-Patienten hatten eine koronare Gefäßerkrankung im Vergleich zu 56,5% der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ). 75,1% der ANAS-Gruppe hatten eine Angina pectoris Symptomatik versus 78,1% der Kontrollgruppe ( $p = 0,1$ ). Unsere ANAS-Patienten waren kränker als die der Kontrollgruppe. In Conlons Studie war die häufigste Todesursache in der ANAS- und in der Kontrollgruppe kardiovaskuläre Erkrankungen (68% versus 78%). In der Kontrollgruppe hatten 13,8 % einen Myokardinfarkt. In unserer Analyse waren es mit 17,6% der Kontrollpatienten 3,8% mehr. In der ANAS-Gruppe bei Conlon erlitten 31% einen Myokardinfarkt. In unserer Analyse waren es mit 26,2% der ANAS-Patienten 4,8% weniger. Eine ANAS war assoziiert mit ungünstigen kardiovaskulären Ereignissen und einer steigenden Mortalität, unabhängig von anderen konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren [131, 133].

Die Ergebnisse unserer Patienten unterstützen diese Resultate und die Hypothese: Bei Patienten mit Hypertonie als einschließende Diagnose, haben Patienten mit einer ANAS (hämodynamisch relevante Stenose), eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Kurz- und im Langzeitverlauf.

Wir beobachteten schwerere koronare Herzerkrankungen bei unseren ANAS-Patienten, und die Mortalität war 30% höher als bei den Kontrollpatienten, auch nach Adjustierung der Störfaktoren. Mui et al zeigte, dass eine zufällig diagnostizierte ANAS ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität darstellt, zusammen mit Alter, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, frühere Myokardinfarkte, pAVK und Schlaganfälle [134]. Kalkablagerungen in den Nierenarterien sind auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Dieses Ergebnis wurde zuerst von Rifkin et al beschrieben [135]. Sie zeigten, dass renale Kalkablagerungen ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei Patienten ohne eine koronare Herzerkrankung. In unserer Analyse bestimmten wir nicht den Kalkgehalt der Nierenarterien, doch nahmen wir an, dass die meisten Plaques kalzifiziert waren. Wir schlussfolgern, dass das Vorhandensein einer Atherosklerose der Nierenarterien mit oder ohne eine signifikante Stenose, auf einsteigendes Mortalitätsrisiko als Ergebnis einer schweren generalisierten Atherosklerose hinweist.

Wichtig ist, diese Patienten mit einer ANAS zu identifizieren und die Patienten optimal zu behandeln, um die kardiovaskuläre Ereignisrate zu reduzieren und Diabetes und Hypertonie zu kontrollieren, sowie einen gesunden Lebensstil zu führen [131].

Wir untersuchten des weiteren Patienten mit Plaques in den Nierenarterien (ANAP) mit einem Stenosegrad in den Nierenarterien kleiner 50% und stellten diese Patienten gegenüber den ANAS-Patienten.

## 5.2. ANAS und Morbidität

In unserer Analyse konnte bei allen Patienten eine arterielle Hypertonie diagnostiziert werden.

In unserer Analyse waren die ANAS Patienten im Durchschnitt signifikant älter als die der Kontrollgruppe (67±9 Jahre versus 61±10 Jahre; p<0,001). Die Arbeitsgruppe von Christopher E. Buller konnte ebenfalls ein älteres Patientenkollektiv bei seinen Untersuchungen des Profils der kardiologischen Patienten mit einer Nierenarterienstenose feststellen. Dabei wurden drei Gruppen nach dem Schweregrad der Nierenarterienstenose, gemessen an dem Stenosedurchmesser gegenüber den Kontrollpatienten, unterschieden. Am ältesten waren die 61 Patienten mit einer ANAS ≥ 70%, gefolgt von den 59 Patienten mit einer ANAS 50% bis <70% und den 189 Patienten mit einer ANAP (Stenose <50%), gegenüber dem deutlich jüngeren Patientenkollektiv der 837 Kontrollpatienten ohne einer ANAS (73,2 ± 6,5 Jahre versus 69,2 ± 8,6 Jahre versus 69,0 ± 9,0 Jahre versus 67,0 ± 9,9 Jahre; p=0,0001) [136].

Patienten mit einer ANAS hatten signifikant häufiger ein Metabolisches Syndrom als die Kontrollgruppe (55% versus 42%; p<0,05). Keine signifikanten Unterschiede wurden hinsichtlich des Diabetes mellitus und der Hyperlipidämie beobachtet.

Einige Studien zeigten die Prävalenz der ANAS in Patienten mit Diabetes mellitus. Eine Autopsie-Studie von 5194 Patienten wies eine Prävalenz von 10,1% der Menschen, mit bekannter Hypertonie und Diabetes mellitus auf [137].

Eine weitere Studie von Mac Dowall fand eine Prävalenz der ANAS von 17% bei 117 Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ II gemäß der WHO und einer Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck größer 160 mmHg. Eine ANAS wurde mittels einer Magnetresonanztomographie mit einem Stenosedurchmesser ≥ 50% definiert. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 40 und 70 Jahre. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre. Da Patienten, die älter als 70 Jahre sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit eine ANAS zu entwickeln, auch in Abwesenheit eines Diabetes mellitus besteht [38]. Bei jüngeren Patienten (Alter kleiner 40 Jahre) sei häufiger eine FMD die Ursache einer Nierenarterienstenose, weshalb auch diese Patienten ausgeschlossen wurden. Weiterhin wurden Patienten mit einem erhöhten Serumkreatinin von 150 µmol/l, da viele dieser Patienten aufgrund des Verdachtes einer ANAS schon einmal untersucht wurden, ausgeschlossen. Aufgrund der Durchführung einer

Magnetresonanzangiographie musste das Gewicht der Patienten unter 120 kg liegen und eine Klaustrophobie musste ausgeschlossen sein. 58% der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erfüllten die oben genannten Kriterien. Patienten mit einer ANAS nahmen häufiger Statine, was an erhöhten Cholesterinwerten im Serum in der Vergangenheit liegen könnte ( $p=0,015$ ). Während der Behandlung zeigten sich keine Unterschiede in den Cholesterinwerten zwischen den ANAS-Patienten und Nicht-ANAS-Patienten. Die erhöhten HDL-Werte im Serum bei den ANAS-Patienten lassen auf den Effekt der Statin-Therapie schließen [138, 139]

Pu et al. untersuchte 1813 Patienten hinsichtlich Prädiktoren für eine signifikante ANAS, die sich einer Koronarangiographie mit einher gehender Nierenangiographie über einen femoralen Zugang unterzogen. Patienten mit einer Glomerulonephritis, nephrotischen Syndrom oder einer FMD oder Patienten mit einer moderaten ANAS, aufgrund nicht vorhandener hämodynamischer Relevanz [106] und nicht gewöhnlich für eine Revaskularisierung in Frage kamen [140], wurden ausgeschlossen. Danach wurden prospektiv 495 Patienten, bei denen die herausgefilterten Prädiktoren festgestellt wurden, nach der Vorhersagegenauigkeit einer signifikanten ANAS über einen transradialen Zugang mittels einer koronaren und renalen Angiographie untersucht. Die Diagnose eines Diabetes Typ II wurde gemäß der American Diabetes Association [141] oder bei einer Einnahme eines hyperglykämischen Medikaments oder eines Insulinpräparates gestellt. Eine refraktäre Hypertonie wurde definiert als ein unkontrollierter Bluthochdruck unter einer 3-fach antihypertensiven Medikation [142]. Von den 1813 Patienten hatten 328 Patienten eine signifikante ANAS und 1485 Patienten hatten eine normale Nierenarterie oder einer nicht signifikante ANAS. Patienten mit einer ANAS waren auch hier älter als die Patienten ohne eine signifikante ANAS ( $70,7 \pm 9,6$  Jahre versus  $63,8 \pm 10,5$  Jahre;  $p<0,001$ ), hatten häufiger eine refraktäre Hypertonie (51,5% versus 11,8%;  $p<0,001$ ) und häufiger koronare Gefäßerkrankungen (2-Gefäßerkrankungen 30,8% versus 16,4%;  $p<0,001$ ; 3-Gefäßerkrankungen 33,2% versus 7,1%;  $p<0,001$ ). Diese Ergebnisse sind mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Unsere ANAS-Patienten waren durchschnittlich 3,7 Jahre jünger und hatten auch häufiger Gefäßerkrankungen der Koronararterien als die Kontrollgruppe. 25,3% versus 15,7% koronare 2- Gefäßerkrankungen und 42,7% versus 20,9% koronare 3-Gefäßerkrankungen ( $p<0,01$ ).

Bei Pu et al wiesen die Patienten mit einer ANAS häufiger einen Diabetes mellitus Typ II auf (22,9% versus 17,4%;  $p=0,022$ ) im Gegensatz zu unserer Analyse (27,9% versus 28,2%;  $p=0,09$ ). Das Serumkreatinin war höher in den ANAS Patienten versus der Patienten ohne einer signifikanten ANAS ( $158 \pm 25 \mu\text{mol/l}$  versus  $85 \pm 20 \mu\text{mol/l}$ ;  $p<0,001$ ). Die Kreatininclearance war bedeutend niedriger ( $68 \pm 17 \text{ml/min}$  versus  $95 \pm 16 \text{ml/min}$ ;  $p<0,001$ ). 57,3% der Patienten mit einer signifikanten ANAS erhielten ein Nierenarterienstenting. Die eGFR war bei unsern

Patienten mit einer ANAS deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe ( $62,1 \pm 22,3$  mg/dl versus  $73,4 \pm 18,6$  mg/dl;  $p < 0,0001$ )

Eine Multivariable Regressionsanalyse bei Pu et al, welche nach den möglichen Confoundern adjustiert wurde, zeigte dass eine refraktäre Hypertonie, ein Alter ab 65 Jahre, eine Kreatininclearance  $\leq 60$  ml/min und ein Diabetes mellitus Typ II unabhängige Faktoren für eine signifikante ANAS darstellten. Dyslipidämie und Nikotinabusus waren keine Prediktoren für eine ANAS. Bei den 495 Patienten, die danach prospektiv anhand der Prädiktoren untersucht wurden, zeigte sich eine signifikante ANAS mit einer Sensitivität von 81,2% und eine Spezifität von 88,9%, sowie eine positive Vorhersagegenauigkeit von 53,8% und eine negative Vorhersagegenauigkeit von 96,7%. Die Studie nimmt an, dass konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren allein jedoch nicht sensitiv oder spezifisch genug sind, um eine signifikante ANAS zu erkennen. Das logistische Regressionsmodell war zusammen mit den klinischen und biochemischen und koronarangiographischen Befunden hilfreich, um eine signifikante ANAS zu finden und ein bestmögliches Therapiemanagement anzubieten [143].

Postma et al untersuchte in einer prospektiven Studie die Prävalenz der ANAS bei Patienten mit Diabetes mellitus. Patienten mit diagnostizierten Diabetes mellitus und Hypertonie (systolischer Blutdruck  $>140$  mmHg und diastolischer Blutdruck  $>90$  mmHg) mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion. 54 Patienten wurden in die Studie mit eingeschlossen. 8 Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ I und 46 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II. In unserer Analyse war kein Patient mit einem Diabetes Typ I bekannt. 33% der Patienten wiesen eine ANAS auf. Insgesamt hatten 22% eine signifikante ANAS mit einer Stenose größer 50%. 3 Patienten hatten eine bilaterale ANAS. Der Unterschied des mittleren Alters der ANAS-Patienten versus der Kontrollpatienten war nicht signifikant ( $61,3 \pm 10,8$  Jahre versus  $58,7 \pm 10$  Jahre), was sich auch in unserer Analyse anders darstellte. Ebenso waren signifikante Unterschiede zwischen den ANAS-Patienten und den Kontrollpatienten bezüglich der Dyslipidämie, wie in der o.g. Studie beschrieben (77,7% versus 47,2%;  $p < 0,05$ ) nicht in unseren Erhebungen zu finden. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden in der Studie von Postma bezüglich des Diabetes mellitus, des BMI, der Anzahl der Medikamente sowohl der Antihypertensiva aufgezeigt. Diese Ergebnisse spiegelten sich in unserer Analyse auch wieder. Weiterhin wurden keine signifikanten Unterschiede beim Nikotinkonsum und bei der Anzahl der Antidiabetika, welche nicht in unsere Analyse miteinbezogen wurden, beobachtet. Die GFR war bei den ANAS Patienten signifikant erniedrigt gegenüber der Kontrollpatienten ( $50 \pm 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> versus  $63 \pm 21$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Laborparameter wie Cholesteroll, HDL zeigten keine signifikanten Unterschiede. Der

diastolische Blutdruck war in der ANAS Gruppe signifikant erhöht versus der Kontrollgruppe ( $104 \pm 11\text{mmHg}$  versus  $96 \pm 13\text{mmHg}$ ;  $p < 0,05$ ). Während der Behandlung war der systolische Blutdruck bei den ANAS-Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollpatienten ( $159 \pm 21\text{mmHg}$  versus  $176 \pm 26\text{mmHg}$ ;  $p < 0,05$ ). Limitationen dieser Studie waren die kleine Patientenzahl. Es wurde kein Maging vorgenommen. Die Prävalenz einer ANAS bei Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer Hypertonie mit oder ohne einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion war in dieser Studie um die 30%. Schlussfolgernd waren vorhersagende Faktoren für die Präsenz einer ANAS bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ein hoher diastolischer Blutdruck und ein schwer einstellbarer Bluthochdruck, Dyslipidämie und eine verminderte Nierenfunktion [144].

Auch Kalra und Cheung stellten in ihren Studien dar, dass eine ANAS eine häufige Erkrankung mit einer Mortalitätsrate von 16% jährlich ist und häufig in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen steht [145, 146].

Der Nikotinkonsum, welcher auch einen entscheidenden Risikofaktor für eine ANAS darstellt, konnte aufgrund fehlender Datenlage in unserer Analyse nicht berücksichtigt werden. Insgesamt waren bei den ANAS-Patienten mehr Risikofaktoren als in der Kontrollgruppe zu verzeichnen ( $p = 0,01$ ). Ein Grund hierfür könnte auch in der Tatsache des älteren Patientkollektives der ANAS- Gruppe versus der Kontrollgruppe liegen.

Bei einer vorhandenen ANAS oder ANAP, besteht ein starker Marker für ausgedehnte kardiovaskuläre Erkrankungen und somit eine schlechte Prognose. Um die Störfaktoren wie Risikofaktoren und Alter herauszufiltern erfolgten spezielle statistische Berechnungen. Trotz des Matching für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren mittels Propensity-Score-Matching und mittels Matched-Pairs-Analyse, ist das Vorhandensein einer ANAS oder einer ANAP assoziiert mit einer schweren Atherosklerose und einer steigenden Mortalität im Langzeitverlauf.

Einige Autoren gründeten die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, welche bei ANAS-Patienten gesehen wurde, als eine begleitende Arteriosklerose, die sich auch in anderen Gefäßen manifestiert einschließlich der koronaren und zerebralen Gefäße [39, 73, 147].

Ozkan et al untersuchte 2007 in einer prospektiven Studie 629 Patienten mit einer symptomatischen pAVK, die sich einer aortofemoropopliteal Angiographie unterzogen. Eine signifikante ANAS wurde mit einem Stenosedurchmesser von  $\geq 60\%$  definiert. Eine ANAS wurde in 33% der Patienten, eine signifikante ANAS in 9,6% der Patienten. Hypertonie und Alter waren unabhängige Risikofaktoren für eine ANAS nach multivariablen Analysen. Das mittlere Alter bei Patienten mit einer ANAS betrug  $66,5 \pm 8,9$  Jahre in der ANAS Gruppe versus

61 ± 11,2 Jahre bei den Patienten ohne eine ANAS ( $p < 0,001$ ). Eine Hypertonie (systolischer Blutdruck  $> 140$  mmHg und diastolischer Blutdruck  $> 90$  mmHg) konnte häufiger bei den Patienten mit einer ANAS im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (63% versus 41%;  $p = 0,01$ ). Die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Rauchen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit einer ANAS und der Kontrollgruppe. Patienten mit einer aortoiliakalen Verschlusskrankheit hatten häufiger eine ANAS als keine ANAS (11,9% versus 7,3%,  $p = 0,05$ ). In der Logistischen Regression konnte diese Signifikanz nicht bestätigt werden. Femoropopliteal, Knöchel, oder Multisegment arterielle Verschlusskrankheiten waren keine signifikanten klinischen Prädiktoren für eine signifikante ANAS ( $p > 0,05$ ). Ozkan et al zeigten, dass eine milde oder signifikante ANAS häufig bei Patienten mit einer pAVK zu finden war [148]. Ein Unterschied zu anderen Studien war in dieser Studie darin zu finden, dass nur Patienten mit einer symptomatische pAVK eingeschlossen wurden und kein Follow up erfolgte.

Missouris et al. untersuchte in einer Querschnittsstudie die Prävalenz und schwere vaskuläre Risikofaktoren und klinische Auswirkungen der ANAS bei 127 Patienten mit einer intermittierenden Claudicatio oder einer ischämischen Ulzeration der unteren Gefäße im Rahmen einer pAVK. 44,9% der Patienten hatten eine ANAS, davon hatten 17,3% eine milde Form der ANAS (ANAS  $\leq 50\%$ ). Es wurde eine Beziehung einer pAVK mit einer ANAS herausgearbeitet ( $p = 0,00015$ ). Patienten mit einer Erkrankung mehrerer Gefäßregionen wie die Aorta, die iliakalen, femoralen, cruralen Gefäße und einer bestehenden ANAS ging mit einem erhöhten Auftreten einer Hypertonie (RR systolisch  $\geq 160$  mmHg oder RR diastolisch  $\geq 95$  mmHg) einher. Die ANAS hatte eine erhöhte Prävalenz bei einem Nikotinabusus und einer Hypercholesterinämie, welches bekannte Risikofaktoren für eine fortschreitende Atherosklerose sind. Das Risiko eine ANAS zu haben, war viermal größer bei einem Befall von drei bis vier Gefäßen und fast siebenmal größer, wenn mehr als fünf Gefäße betroffen waren im Vergleich zu den Patienten bei denen weniger Gefäße Anzeichen einer pAVK aufwiesen [149].

Prävalente Analyse Daten von 5% einer Zufallsstichprobe der United States Medicare Population von 1085250 Patienten stellten eine Inzidenz der ANAS von 3,7 pro 1000 Patientenjahre fest. Die Vorerkrankungen wurden adjustiert und beinhalteten chronische Niereninsuffizienz (adjustiert HR 2,54), Hypertonie (adjustiert HR 2,42), pAVK (adjustiert HR 2,0) und KHK (1,70). Die kardiale Ereignisrate nach einer ANAS war größer als in der allgemeinen Patientenpopulation ( $p < 0,0001$ ). KHK 303,9 pro 1000 Patientenjahre (versus 73,5 in der allgemeinen Patientenpopulation), pAVK 258,6 (versus 52,2) und chronische Herzinsuffizienz 194,5 (versus 56,3), Schlaganfall oder TIA 175,5 (versus 52,9), Tod 166,3 (versus 63,3), Dialyse

28,8 (versus 1,3). Von den ANAS-Patienten unterzogen sich 16,2 % einer Revaskularisierung. Eine Revaskularisierung war nicht assoziiert mit einer Dialyse, Herzinsuffizienz oder Tod, aber assoziiert mit KHK (adjustiert HR 1,42, p=0,004) und pAVK (adjustiert HR 1,38, p=0,002) [145, 150].

El-Marvardy et al. untersuchte in einer Studie die Prävalenz und die Prädiktoren der ANAS Patienten in einer Kohorte von 525 Patienten, die sich einer elektiven Koronarangiographie und einer renalen Angiographie unterzogen. Eine hämodynamisch relevante ANAS wurde ab einer Obstruktion von  $\geq 60\%$  in 3,6% der Patienten gefunden. Es korrelierte signifikant mit der Dauer der Hypertonie (p=0,05), Schlaganfall in der Eigenanamnese (p=0,01), Angioplastie mehr als eines Koronargefäßes (p=0,003) und Koronare-3-Gefäßerkrankung (p=0,0003). Eine Multivariable Regressionsanalyse identifizierte Koronare -2- und -3-Gefäßerkrankungen als unabhängige Prädiktoren einer ANAS [151].

### 5.3. Biomarker bei ANAS

Mittels Doppler-Untersuchung konnten Hansen et al nachweisen, dass bei 7% der Gesamtbevölkerung älter als 65 Jahren, bei einer ANAS mit einem Stenosedurchmesser größer 60%, Atherosklerose zu einer erhöhten arteriellen Geschwindigkeit führen kann [40]. Die Prävalenz der ANAS steigt mit zunehmenden Alter und mit klinisch manifester koronarer Herzerkrankung (über 1/3), der Aorta oder peripherer Gefäßerkrankungen (über die Hälfte), vereinbar mit anderen Studien wurde über eine Prävalenz von 5 bis 40% berichtet [5]. Die Entwicklung der Atherosklerose mit dem Vorhandensein einer ANAS oder dem Nichtvorhandensein einer ANAS wird im Zusammenhang mit der Anzahl und dem Schweregrad der kardiovaskulären Risikofaktoren, eingeschlossen dem Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Alter gesehen [152]. Epidemiologische Assoziationen nahmen an, dass Menschen mit einer refraktären chronischen Herzinsuffizienz oder einer chronischen Niereninsuffizienz im Endstadium in der Hälfte der Fälle eine nachweisbare ANAS haben [152]. Ob diese Läsionen ein aktiver ursächlicher Faktor unter diesen Bedingungen oder ob die ANAS einen „Biomarker“ für Atherosklerose darstellt, bleibt kontrovers zu diskutieren. Unsere Ergebnisse unterstützen die letztere Variante unter dem Gesichtspunkt, dass wir eine erhöhte Mortalität bei den ANAS-Patienten sahen.

Gibt es Laborparameter, die die beobachteten Veränderungen begleiten, bzw. vorhersagen?

Metabolische und inflammatorische Veränderungen betreffen eine Reihe von biochemisch aktiven Mediatoren. Die systemischen inflammatorischen Veränderungen sind in erhöhten

Plasmakonzentrationen vor allem bestimmter Zytokine wie des Interleukin-6, welches von Adipozyten hergestellt wird, zu finden. Es stellt einen bedeutsamen Mediator, der bei der hepatischen Synthese von Akute-Phase-Proteinen wie das C-reaktive Protein und Fibrinogen beteiligt ist, dar. Diese Biomarker sind in atherosklerotischen Plaques zu finden und werden von Makrophagen sezerniert. Einige Studien zeigten eine Korrelation mit kardiovaskulären Ereignissen und erhöhten Plasmakonzentrationen von C-reaktive Protein und Fibrinogen [74, 95].

Sodass wir neben der bildgebenden Diagnostik einer generalisierten Atherosklerose, weitere Laborwerte, die auf eine Atherosklerose hinweisen könnten, anschauten. Wir untersuchten die Biomarker, welche einen Indikator für systemische Entzündung darstellten.

Wir haben bei 629 Patienten, (ANAS mit 208 Patienten, ANAP mit 84 Patienten, Kontrolle mit 337 Patienten) verschiedene Biomarker wie das C-reaktive Protein, das BNP und das Troponin I gemessen. Dabei zeigten sich signifikant erhöhte Werte des C-reaktive Proteins im Vergleich der ANAS-Gruppe versus die Kontrollgruppe ( $0,98 \pm 0,11$  mg/dl versus  $0,54 \pm 0,17$  mg/dl).

Trani et al untersuchte in einer prospektiven Studie den Entzündungsstatus und die Nierenfunktion nach PTA und Stenting bei Patienten mit einer ANAS größer 70% Diameterstenose über einen 5 Jahres-Zeitraum. Eingeschlossen wurden 62 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium  $\geq 3$  nach NKF DOQUI-Klassifikation und /oder schwerer Hypertonie (refraktäre Hypertonie- mehr als 3 Antihypertensiva). Die Prävalenz schwerer arterieller Gefäßerkrankungen war hoch, wie das Vorhandensein signifikanter Stenosen in den Koronararterien (69%), den Karotiden (18%), oder tiefer gelegenen arteriellen Gefäßregionen (40%). 71% der Patienten erhielten eine nicht renale arterielle Angioplastie, hauptsächlich in einer anderen Sitzung. Alle Patienten erhielten beginnend 48 Stunden vor der Intervention ASS 160mg/Tag und Clopidogrel 75mg/Tag oder Ticlopidin 500mg/Tag für einen Monat. 74 ANAS davon waren 19% bilateral, wurden behandelt. 62% wurden transradial und 38% wurden transfemoral therapiert. Als Erfolg wurde eine ANAS  $<30\%$  angesehen, was in 73 der 74 Arterien erreicht wurde. Bei einem Patienten mit einer bilateralen ANAS konnte der totale Verschluss der einen Nierenarterie nicht behandelt werden. Gemessen wurden das Serumkreatinin und hs C-reaktive Protein. Das Serumkreatinin wurde nochmals 48 Stunden und nach 6 Monaten nochmals gemessen. Primärer Endpunkt der Studie war eine Senkung des Serumkreatinin nach 6 Monaten. Bei 52% der Patienten konnten eine Senkung des Serumkreatinin-Wertes nach 6 Monaten erzielt werden. Patienten mit einem hohen Ausgangs-Serumkreatinin und einem niedrigerem hs C-reaktiven Protein (Patienten mit einer Verbesserung

der Nierenfunktion hs CRP=2,9 mg/l versus Patienten ohne eine Verbesserung der Nierenfunktion hs CRP=4,5mg/l) profitierten am meisten von einem Nierenarterienstenting [153]. Verglichen mit unseren Erhebungen untersuchten wir eine höhere Patientenzahl und ANAS-Patienten mit einer geringeren Diameterstenose ( $\geq 50\%$ ) versus der Kontrollpatienten ohne eine ANAS. 42,7% unserer ANAS-Patienten hatten eine koronare 3-Gefäßerkrankung (versus 20,9% der Kontrollpatienten) und 36% eine pAVK (versus 11,2% der Kontrollpatienten). Die Auswirkungen der Atherosklerose auf die Karotiden wurden nicht explizit angegeben. Somit war der erhöhte Wert des hs C-reaktiven-Proteines bei den ANAS-Patienten vereinbar mit dem Vorhandensein einer generalisierten Atherosklerose. Unsere Patienten wiesen nicht so hohe hs CRP-Werte wie in der Studie von Trani et al auf, was an der geringeren Diameterstenose der ANAS-Patienten liegen könnte. Auch das Einschlusskriterium der Niereninsuffizienz wendeten wir nicht an. Unsere ANAS-Patienten hatten eine mittlere GFR von 62,10ml/min verglichen mit den Patienten von Trani et al, welche eine mittlere GFR von 51ml/min bei allen Patienten und sogar 41ml/min bei den Patienten, die von einer Intervention profitierten. Inwieweit die intervenierten Patienten mit erhöhten Nierenretentionsparametern und niedrigen Entzündungswerten profitieren, haben wir nicht untersucht. Da beim hs C-reaktive –Protein auch lokale Effekte an der Niere beispielsweise dem Abschwächen der Nitrit-Oxid-Produktion [154] und der Hochregulation des AT-1-Rezeptors [155] nachgewiesen sind, ist nachvollziehbar das Patienten mit erhöhten CRP-Werten mit schweren Parenchymschäden von einer Revaskularisierung weniger profitieren könnten. Bekannt ist, dass Statine und ACE-Hemmer den CRP-Wert beeinflussen können, darauf sind wir nicht weiter eingegangen.

Ein weiterer Biomarker, den wir untersuchten, war das Brain natriuretic Peptide (BNP), welches in den Muskelzellen des Herzens gebildet wird. Es wird als Gegenspieler des Angiotensin II bezeichnet [92, 93] und stellt einen Marker für systolische und diastolische Dysfunktion und einen starken Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar [94].

Die BNP-Werte waren in der ANAS-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $299,3 \pm 34,7$  pg/ml versus  $110,9 \pm 9,21$ pg/ml;  $p < 0,0001$ ). Auch nach Adjustierung waren diese Signifikanzen nachweisbar. Es gibt wenige Studien, die sich diesbezüglich auseinandergesetzt haben.

Ben-Dor et al untersuchte in einer retrospektiven Studie die Beziehung von BNP und dem Vorhandensein einer Aortenstenose bei 289 Hochrisikopatienten hinsichtlich des Schweregrades und der Prognose. Die Patienten wurden in drei Gruppen je nach BNP-Level unterteilt. Das mittlere Alter war in allen drei Gruppen über 80 Jahre. Die mittleren BNP-Werte waren in den

drei Gruppen wie folgt: Gruppe 1 BNP:  $273 \pm 122$  pg/ml; Gruppe 2:  $878 \pm 272$  pg/ml, Gruppe 3:  $2761 \pm 1127$  pg/ml;  $p < 0,001$ ). Die Patienten der Gruppe drei mit den höchsten BNP-Werten hatten eine schwerere Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und Myokardinfarkte, niedrigere Ejektionsfraktion und Pumpfunktion, höhere pulmonale Drücke, und linksventrikuläre und diastolische Drücke. Der Durchmesser der Aortenstenose unterschied sich in den drei Gruppen nicht. Weiterhin konnten höhere hsCRP-Werte in Gruppe drei gemessen werden (I:  $9,0 \pm 16,3$ ; II:  $23,8 \pm 36,0$ ; III:  $35,0 \pm 39,6$ ;  $p = 0,009$ ). Die Mortalitätsrate in den drei Gruppen war nach einem medianen Follow up von 319 Tagen in der dritten Gruppe am höchsten (I: 35,4%, II: 50,5%, III: 61,2%,  $p < 0,001$ ). Schlussfolgernd konnte festgestellt werden, dass hohe BNP-Werte mit schwerer Aortenstenose einen nicht unabhängigen Marker für hohe Mortalität darstellen. Die BNP-Werte schienen nicht mit dem Schweregrad der Aortenstenose, jedoch mit der Ausprägung der Herzinsuffizienz zu korrelieren [156]. Unsere BNP und CRP-Werte sind im Vergleich deutlich geringer als in der oben genannten Studie, was bezüglich der BNP-Werte zum einem an dem erhöhten Alter der Patienten und dem damit verbundenen höheren Ausmaß der Herzinsuffizienz liegen könnte. Zum anderen gibt es bezüglich der hsCRP-Werte die These, dass eine Aortenstenose einen höheren Einfluss auf diesen Biomarker hätte als eine ANAS [157]. Die Biomarker, welche einen Indikator für systemische Entzündung darstellen, sind ebenfalls erhöht bei den Patienten mit einer ANAS und einer ANAP, jedoch weniger stark bei den ANAP-Patienten.

Kardiales Troponin I ist häufig erhöht bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz auch ohne einen diagnostizierbaren Herzmuskelschaden und stellt damit einen wichtigen Laborparameter dar. Fälle in denen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz keine erhöhten Troponin I Parameter nachweisbar waren, sind auch bekannt. Eine Vornahme einer Intervention an den Herzkranzgefäßen (perkutane koronare Intervention) kann auch ursächlich für einen Anstieg des Troponin I sein [96].

In unserer Analyse konnten wir in der Matched-Pairs-Analyse und in der Propensity-Score-Analyse signifikant höhere pathologische Troponin I Werte der ANAS- Gruppe versus der Kontrollgruppe ( $43,73$  pg/dl vs.  $35,66$  pg/dl;  $p = 0,31$ ; PSM: 0,001; MPA: 0,02) feststellen. Im Vergleich der ANAS versus der ANAP-Gruppe konnte hinsichtlich der Troponin I Werte kein signifikanter Unterschied in allen statistischen Analysen gefunden werden ( $43,73$  pg/dl vs.  $42,18$  pg/dl;  $p = 0,9$ ; PSM: 0,25; MPA: 0,36).

L. Gruberg et al. publizierte eine retrospektive Studie mit 116 Patienten, die sich einer perkutanen koronaren Intervention unterzogen. Die Patienten wurden zwei Gruppen zugeordnet.

Gruppe 1 (n=50 Patienten) wies erhöhte Troponin I Werte ( $\geq 15\text{ng/dl}$ ) nach der Intervention auf und Gruppe 2 (n=66) zeigte keine pathologischen Troponin I-Werte postinterventionel. Die Patienten der Gruppe 1 waren älter, hatten eine niedrigere Kreatinin-Clearance und eine höhere Inzidenz einer Postinfarktangina als die Patienten mit normwertigem Troponin I.

Diese Studie von L. Gruberg et al. zeigte, dass Troponin I ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität im Langzeitverlauf bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und erhöhten Troponin I Werten nach erfolgreicher perkutaner koronarer Intervention ist. Erhöhte Troponin I-Werte um das Dreifache des Referenzwertes (15-45 ng/dl) waren nicht assoziiert mit einer Mortalität im Langzeitverlauf [96].

Der Mittelwert des kardialen Troponin I unserer ANAS-Patienten, der ANAP-Patienten und der Kontrollgruppe lag jeweils unter 45ng/dl, sodass eine erhöhte Mortalitätsrate durch erhöhte Troponin I-Werte nicht uneingeschränkt in Frage kommen kann.

#### 5.4. Therapie einer ANAS

Pathophysiologisch führt eine Stenose einer Nierenarterie zu einer Verminderung der GFR und somit zur Aktivierung neuroendokriner Mechanismen. Damit ist ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, eine sekundärer Hypertonie und eine Nephrosklerose gegeben. Zu diesen Ereignissen könnten wiederum ein erhöhtes Risiko einer vermehrten Arteriosklerose in den Blutgefäßen und einer linksventrikulären Hypertrophie folgen. Die Frage hierbei stellt sich, inwiefern eine medikamentöse Therapie oder eine Beseitigung der Stenose durch eine interventionelle Revaskularisierung diesen Mechanismus durchbrechen kann [39].

Eine Behandlung einer essentiellen Hypertonie durch eine antihypertensive Therapie erzielt gute Erfolge in Bezug auf die Prävention kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen [158]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate kann durch eine Blockierung des RAAS-Systems gesenkt werden, das letzten klinische Studien dar [159, 160]. Hemmer des RAAS-Systems sind nephroprotektiv und verzögern die Endorganschädigung der Niere [39, 161, 162].

Losito et al berichtete über Patienten mit ANAS, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden. 71% der Patienten erhielten eine Revaskularisierung der Nierenarterien. Die Anwendung des ACE-Hemmers war in den beiden Gruppen Revaskularisierung mit ACE-Hemmer und alleiniger medikamentöser Therapie mit einem ACE-Hemmer gleich. In der konservativen Gruppe zeigte die Anwendung des ACE-Hemmers einen signifikanten Überlebensvorteil [163].

Hackam et al- publizierte eine Arbeit mit 3570 Patienten, wovon die Hälfte mit einem ACE-Hemmer oder ATI-Blocker behandelt, die andere Hälfte erhielt eine Intervention. Primärer Endpunkt war Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalte aufgrund einer

Herzinsuffizienz konnten reduziert werden. Der Benefit war zu vergleichen mit der Revaskularisierungsgruppe [164]. Bis heute gibt es keinen Konsens für die Diagnostik und Therapie der ANAS [165]. Abgesehen von den evidenzbasierten Leitlinien, resultiert die Wahrnehmung, dass eine angiographisch diagnostizierte Stenose eine Ischämie hervorrufen kann und dass eine Revaskularisierung einen klinischen Benefit nach sich zieht, aus der klinischen Erfahrung.

Die kardiovaskuläre Ereignisrate kann weiterhin durch eine Therapie mit Statinen reduziert werden. Bei Silva et al profitierten die Patienten mit einer ANAS von einer Statintherapie, sodass die Mortalität von 36% auf 6 % reduziert werden konnte [101].

In der Historie fand eine Entwicklung für das Verständnis des Krankheitsprozesses einer ANAS, angefangen von der Nephrektomie der betroffenen Niere bei einer ANAS, statt. Zunächst wurde die Indikation zur Nephrektomie und später zur chirurgischen Intervention schnell gestellt. Hunt et al berichteten 1974, dass in einer Gruppe von Patienten mit ANAS, die Patienten, die eine Intervention durch chirurgische Revaskularisierung erhielten im Vergleich zu den Patienten, die nur eine konservative Therapie erhielten, bezüglich der Mortalität, der Schlaganfallrate und der Myokardinfarkttrate ein besseres Outcome zeigten [166].

Jetzt stellt sich die Frage, inwiefern eine Indikation zur Intervention einer ANAS mit neueren Methoden wie PTRAs und Stenting gegeben ist. Die PTRAs zeigten alternativ geringere Komplikationsraten [167], aber im Vergleich zum Stenting hohe Restenoseraten an ostialen Läsionen [103].

Unkontrollierte Studien stellten dar, dass eine Revaskularisierung der Nierenarterien bei einer ANAS signifikant den Blutdruck senke [168, 169] und eine Stabilisierung der chronischen Niereninsuffizienz erziele [170, 171]. Anschließend kam es zu einem Anstieg der Stenting der ANAS unter Medicare-Empfänger, um einen jährlichen Anstieg von 364% zwischen 1996 und 2000 [172]. Es wurde geglaubt, dass die ANAS ein korrigierbares Problem darstelle, welches durch Revaskularisierung mittels chirurgischer Interventionen oder einer Angioplastie behoben werden könne [39].

Fünf randomisierte Studien präsentierten, dass die Strategie der renalen Revaskularisierung basierend auf dem Motto: „find it and fix-it“, was soviel heißt wie: finde es und behandle es, zu keiner Verbesserung der Hypertonie, der Nierenfunktion oder der Reduktion der klinischen Ereignisrate, verglichen mit einer alleinigen medikamentösen Therapie, führte [97, 106, 173-175].

Drei Beispiele dieser Studien stellen die Studie von Van Jaarsveld namens DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Cooperative), ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) von Schwarzwald et al und CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) von Cooper dar, auf die ich im Folgenden eingehen werde.

DRASTIC war eine prospektiv randomisierte Studie und wurde im Jahr 2000 publiziert [106] 106 Patienten mit einer ANAS größer 50% wurden untersucht. Die Unterteilung erfolgt in eine Gruppe von 56 Patienten, die eine Ballon-Angioplastie erhielten versus die Gruppe von 50 Patienten, die eine konservative medikamentöse Behandlung erfuhren.

Nach einem Jahr wurde eine Verbesserung des Blutdrucks innerhalb der Gruppen interveniert und konservativ 68% versus 38% beobachtet. Keine Unterschiede konnten bezüglich des mittleren Blutdruckanstieges nach einem Jahr interveniert versus konservativ (systolisch  $160 \pm 26$  mmHg versus  $163 \pm 25$  mmHg;  $p=0,61$ ; diastolisch  $93 \pm 13$  mmHg versus  $96 \pm 10$  mmHg;  $p=0,25$ ) gefunden werden. In der medikamentös behandelten Gruppe wurden mehr Antihypertensiva verordnet als in der Interventionsgruppe. In der medikamentös behandelten Gruppe erlitten 16% einen Verschluss der Nierenarterie

Ein Kritikpunkt der DRASTIC Studie ist anzumerken, dass außer bei zwei Patienten nur eine Ballon-Angioplastie vorgenommen wurde, obwohl bekannt war, dass ein Stenting zu einem besseren Outcome führe. Ein weiterer Kritikpunkt, war die Tatsache, dass 44% der Patienten der medikamentösen Gruppe zur Interventionsgruppe, aufgrund nicht einstellbarer Hypertonie wechselten.

ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) [176, 177] war eine 2007 erschienene randomisierte unverblindete Studie mit 806 Patienten mit einer ANAS. Die Patienten wurden entweder mittels Revaskularisierung mit medikamentöser Therapie oder alleiniger medikamentöser Therapie behandelt. (403 Patienten in jeder Gruppe) 59% der Patienten hatten eine ANAS von mehr als 70% oder eine klinische Nierenfunktionsstörung.

Bei der Revaskularisierungsgruppe wurde bei 83% der Patienten eine Revaskularisierung durchgeführt, welche bei 95% erfolgreich verlief. 95% erhielten einen Stent. In der rein medikamentös therapierten Gruppe wechselten 6% in die Revaskularisierungsgruppe. Die medikamentöse Therapie bestand aus Antihypertensiva, Thrombozytenaggregationshemmer, Cholesterinsenker. Nach einem Jahr war der Verbrauch an Medikamenten in der Medikamentengruppe etwas größer als in der Revaskularisierungsgruppe (2,97 vs. 2,77;  $p=0,03$ )

Primärer Endpunkt war die Nierenfunktion (gemessen als Reziproke des Serumkreatinins, da lineare Beziehung zur Kreatininclearance). Sekundärer Endpunkte waren der Blutdruck, die Zeit bis zu einem renalen oder größerem kardiovaskulärem Ereignis und die Mortalität. Das Follow up bestand im median 34 Monate.

Keine Signifikanz wurde bezüglich des systolischen Blutdrucks beobachtet. Der Rückgang des diastolischen Blutdrucks war nicht signifikant geringer in der Revaskularisierungsgruppe (RR sys 0,27 mmHg gesunken pro Jahr, Mean- RR 1,6 mmHg;  $p=0,06$ ). Der diastolische Blutdruck in der Medikamentengruppe verzeichnete eine höhere Senkungsrate (RR dias in Medikamentengruppe 0,61 mmHg pro Jahr;  $p= 0,03$ ). In unserem Follow up waren signifikant erhöhte systolische Blutdruckwerte bei den Interventionspatienten versus der konservativ behandelten ANAS Patienten erkennbar ( $138,1 \pm 17,4$  mmHg versus  $130,5 \pm 17,0$  mmHg). Dabei war eine höhere Senkungsrate bei den konservativ behandelten ANAS-Patienten ersichtlich (RR sys konservativ 8mmHg versus RR sys interveniert 5,2 mmHg;  $p= 0,09$ )

Beide Gruppen hatten gleiche Raten von Nierenereignissen, größeren kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität

Schwere Komplikationen durch eine Revaskularisierung traten bei 23 Patienten auf einschließlich 2 Todesfällen und 3 Amputationen von Zehen oder Gliedmaßen. Kardiovaskuläre Ereignisse 238 in 141 Patienten der Revaskularisierungsgruppe vs. 244 Ereignisse in 145 Patienten der Medikamentengruppe  $p=0,96$ ). Die Mortalität betrug 103 vs. 106 (Revaskularisierungsgruppe vs. Medikamentengruppe)  $p=0,46$ . In unseren Erhebungen zeigte sich nach neun Jahren auch kein signifikanter Unterschied zwischen der ANAS intervenierten versus der konservativ behandelten Gruppe (35,2% versus 33,8%;  $p >0,05$ ) [173].

CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) [114] war eine prospektive Multicenter, nicht blinde, zweiarmige Studie mit 947 randomisierten Patienten. Die Hypothese, dass eine optimale medikamentöse Therapie mit Stenting hämodynamisch signifikante und angiographisch dokumentierter ANAS in Patienten mit einem systolisch erhöhten Blutdruck oder chronischer Niereninsuffizienz oder beides, reduziert die kardiovaskuläre und renale Ereignisrate, wurde gestellt. Ereignisfreies Überleben von kardiovaskulären oder renalen ist definiert als eine Zusammensetzung von kardiovaskulären oder renalen Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Hospitalismus aufgrund einer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Dialyse.

Als primärer Endpunkt wurde ein größeres kardiovaskuläres oder renales Ereignis – Mortalität verbunden mit Schlaganfall, Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalte bezüglich Herzinsuffizienz, fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Dialyse, gewählt.

Als sekundärer klinische Endpunkte zählten individuelle Komponenten des primären Endpunktes, sowie andere Todesursachen. ANAS wurde definiert als angiographisch festgestellte 60-80% und >80-100% Stenose. Als Einschlusskriterien wurden ein systolischer Blutdruck größer gleich 150mmHg und größer gleich zwei Antihypertensiva oder chronische Niereninsuffizienz (GFR <60ml/1,73m<sup>2</sup>) berechnet nach Modifikation nach Diet in Renal Disease MDRD- Formel [178].

Die medikamentöse Therapie bestand aus einem Firstline Angiotensin II Typ Rezeptor-Antagonist Candesartan mit einem ACE-Hemmer [179, 180]. Als Stent wurde der Palmaz Genesis Stent (Cordis) verwendet. Zu den Komplikationen zählten Dissektion der Arterie in 11 Patienten und Dialyse.

Verglichen mit unseren Erhebungen wurde ein geringeres Follow up von 43 Monaten (31-55) verwendet. Der primärer Endpunkt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die sich einem Stenting unterzog plus medikamentöser Therapie und der Gruppe, die nur eine medikamentöse Therapie erhielt (35,1% vs. 35,8%; p=0,58) d.h. keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität. Dieses Ergebnis konnte unsere Analyse bestätigen.

Medikamentenverbrauch am Anfang  $2,1 \pm 1,6$  Antihypertensiva. Am Ende der Studie stieg der Medikamentenverbrauch in beiden Gruppen ohne Signifikanz  $3,3 \pm 1,5$  in Stentgruppe und  $3,5 \pm 1,4$  in Medikamentengruppe. Unsere Patienten erhielten in der konservativ behandelten ANAS-Gruppe 3,1 Substanzklassen der Antihypertensiva. In der intervenierten ANAS-Gruppe waren es 4,2 Substanzenklassen der Antihypertensiva, welches deutlich mehr sind als in der Stentgruppe bei CORAL.

Bei CORAL wurde eine Senkung des systolischen Blutdrucks über dem Zeitraum in beiden Gruppen (Medikamentengruppe  $15,6 \pm 25,8$ mmHg und  $16,6 \pm 21,2$ mmHg in Stentgruppe) gezeigt. Auch wir konnten eine Senkung des systolischen Blutdrucks in beiden Gruppen erzielen.

Bei CORAL war der kleine signifikanter Unterschied des systolischen Blutdrucks in der Stentgruppe  $-2,3$ mmHg; p= 0,03), welcher keinen Beitrag zur Reduktion der klinischer Ereignisrate führte.

Die Studien zeigen erhebliche Risiken, aber keine Evidenz für einen weltweiten Benefit für eine Revaskularisierung von ANAS.

Zusammenfassend konnte CORAL darlegen, dass ein Stenting der Nierenarterie keinen signifikanten Nutzen gegenüber der Prävention klinischer Ereignisse bei Zugabe einer multifaktoriellen medikamentösen Therapie bei Menschen mit einer ANAS und arteriellen Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz erwirkt [39]. Auch bei ASTRAL und bei unseren Erhebungen konnten keine signifikanten Verbesserungen des Blutdrucks oder der Reduktion von kardiovaskulären oder renalen Ereignissen, sowie der Mortalität durch eine Revaskularisierung beobachtet werden. Auch unsere Interventionspatienten waren vom Risikoprofil vergleichbar mit den Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten. Ob ein Patient eine Intervention erhielt, unterlag dem klinischen Urteil des behandelnden Arztes.

Folgende Einschränkungen in den Studien sind zu erwähnen: Bei ASTRAL, CORAL, aber auch bei unseren Erhebungen, hatten Patienten, die revaskularisiert wurden, zum Teil keine signifikante ANAS von größer 60% [181]. Zu diskutieren ist hierbei zum einen, ob es zu einer ausreichend zu rekrutierenden Patientenzahl käme, wenn der Stenosegrad angehoben worden wäre. Beispielsweise musste die RADAR-Studie abgebrochen werden, da nicht genügend Patienten gewonnen werden konnten, die eine hämodynamisch relevante ANAS von 70% aufwiesen [182]. Zum anderen gibt es die Debatte über den Schweregrad der Stenose und der Notwendigkeit einer Intervention [183]. In der Studie CORAL konnte kein Nutzen bei ANAS größer 80% festgestellt werden [39].

Bei drei randomisierten und kontrollierten Studien [97, 106, 174], die einen Nutzen der Angioplastie gegenüber der medikamentösen Therapie annahmen, war nur eine leichte Verbesserung in der Kontrolle des Blutdrucks durch den Einsatz etwas weniger Antihypertensiva [184] zu verzeichnen. Einschränkung dieser Studien war die geringe Patientenzahl von insgesamt 210 Patienten. Zusätzlich unterzogen sich die meisten Patienten nur der Ballonangioplastie. Die Crossover Rate der medikamentös behandelten Patienten zu der Revaskularisierungsgruppe war hoch (29%).

Die Vereinigten Staaten gaben an, eine Revaskularisierung würde in 16% der Patienten mit neu entdeckter ANAS vorgenommen [145]. Zumal endovaskuläre Eingriffe mit einer hohen Morbidität verbunden sind [185], sowie hohen Kosten. Hier besteht ein Widerspruch bezüglich der Kosten-Nutzen Analyse. Ein Screening von Patienten mit einer Arteriosklerose und einer chronischen Niereninsuffizienz oder arteriellen Hypertonie, auf eine ANAS, die klinisch asymptomatisch sind, erscheint, aufgrund des geringen Benefit nicht sinnvoll [173].

Es gibt einen Konsens, dass bei einigen Patienten mit einer schweren ANAS mit akuten Nierenversagen [186] oder akutem Lungenödem [187] eine Revaskularisierung vorgenommen werden sollte. Diese Patienten wurden in ASTRAL nicht eingeschlossen.

Es gibt keine Patienten mit Fibromuskuläre Dysplasie bei CORAL, ASTRAL oder in unserer Analyse. Hier würde eine Revaskularisierung den Bluthochdruck [188] heilen. Weiterhin wurden bei CORAL Patienten nicht in die Studie eingeschlossen, obwohl der Einweiser von der Notwendigkeit des Stenting überzeugt war. [189-191].

Ein weiter Grund weshalb Interventionen bei ANAS-Patienten bisher enttäuschend verliefen, stellt die Tatsache dar, dass Patienten mit einer anatomischen ANAS entweder keine renale Ischämie aufwiesen oder die Patienten litten an einer essentiellen Hypertonie ohne einer renovaskulären Komponente. Die Patienten mit einer hämodynamisch relevanten signifikanten ANAS entwickelten keine renovaskuläre Hypertonie, sodass die Annahme, eine Hypertonie sei durch eine Revaskularisierung heilbar, sehr unrealistisch ist [192]. Stattdessen können andere Ursachen für die Hypertonie verantwortlich sein, wie die essentielle Hypertonie mit sympathischen und zerebralen Nervensystemaktivität, oder Abnormalitäten in der endothelabhängigen Relaxation [108]. Die klinische Manifestation einer renovaskulärer Hypertonie schließt eine hohe Rate Endorganschädigungen, die einer essentiellen Hypertonie ähnlich sind, ein [64, 193].

### 5.5. Klinischer Verlauf von ANAP

In der ANAP-Gruppe zeigte sich eine Tendenz gegenüber weniger atherosklerotische Manifestationen. ANAP könnte eine Vorstufe der milden systemischen Atherosklerose sein gegenüber der Nicht- ANAS-Patienten, bei der schwereren Atherosklerose bei ANAP-Patienten und der sehr schweren systemischen Atherosklerose bei ANAS-Patienten.

2001 berichteten Conlon et al über eine Erweiterung seiner 1998 publizierten Studie. Conlon untersuchte ein größeres Patientenkollektiv mit 3987 Patienten, die sich einer abdominalen Aortographie nach vorangegangener Koronarangiographie unterzogen und damit ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische Erkrankungen besaßen. Patienten mit erhöhtem Kreatininwert im Serum und einer ausgeprägten Angina pectoris Symptomatik wurden weniger eingeschlossen, als Patienten mit einer bestehenden schweren koronaren Herzerkrankung. Dabei wurde diesmal eine signifikante ANAS erst ab einem Stenosedurchmesser  $\geq 75\%$  definiert. Eine unilaterale ANAS wurde in 4,8% der Patienten und eine bilaterale ANAS in 0,8% der Patienten nachwiesen. Conlon zeigte, dass eine ANAS assoziiert war mit einem erhöhten Alter, dem weiblichen Geschlecht, einer Hypertonie, einer Herzinsuffizienz und einem erhöhten Serumkreatinin. Die Mortalitätsrate betrug bei den Patienten mit einer signifikanten ANAS 43% versus keiner signifikanten ANAS 11% ( $p < 0,001$ ). Eine genauere Unterteilung der ANAS in eine 50%, 75%

und  $\geq 90\%$  bezüglich der 4-Jahres Mortalitätsrate ergab 30%, 32% und 52%. Conlon zeigte das eine ANAS, übereinstimmend mit dem Schweregrad der ANAS, ein starker Prädiktor für Mortalität in dieser Patientenpopulation war. Eine erhöhte 4-Jahres-Mortalitätsrate der bilateralen ANAS gegenüber der unilateralen ANAS (53% versus 41%;  $p < 0,001$ ) war ebenfalls zu verzeichnen. Conlon et al demonstrierte eine Assoziation zwischen ANAS und kardiovaskulären Ereignissen. Wenn eine symptomatische koronare Herzerkrankung vorhanden war, verdoppelte sich das Mortalitätsrisiko [194].

In unserer Analyse waren die ANAP-Patienten nicht signifikant älter als die ANAS-Patienten ( $66 \pm 9$  Jahre versus  $67 \pm 9$  Jahre;  $p = 0,49$ ). Als ANAP wurde eine Einengung einer Nierenarterie kleiner als 50% gewertet. Bei unseren Patienten mit einer ANAP waren weniger pAVK gegenüber der ANAS-Patienten zu verzeichnen (23% versus 36%;  $p = 0,004$ ). Was für eine generelle geringere Ausprägung der Atherosklerose spricht. Der Risikofaktor Diabetes mellitus war in der ANAP-Gruppe häufiger vertreten (39,4% versus 27,9%). Die Mortalitätsrate war bei unseren Patienten absolut höher bei den ANAP-Patienten verglichen mit den ANAS Patienten (40,32% versus 34,6%). Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,62$ ).

Der untersuchte Biomarker BNP war signifikant geringer in der ANAP-Gruppe ( $238 \pm 39,0$  pg/ml versus  $299,3 \pm 34,7$  pg/ml). Das hsCRP war nach Adjustierung signifikant geringer in der ANAP-Gruppe ( $0,75 \pm 0,17$  mg/dl versus  $0,98 \pm 0,17$  mg/dl). Die Anzahl der Antihypertensiva insbesondere die Verteilung der RAS-Blocker war in beiden Gruppen gleich. Sodass die geringeren Werte der untersuchten Biomarker auch mit einer geringeren Ausprägung der Entzündung einhergehen könnten.

Schlussfolgernd können wir sagen, dass unsere ANAP-Patienten einen ähnlichen Verlauf wie unsere ANAS-Patienten hatten.

## 5.6. Limitationen

Der bisherige Goldstandard zur Beurteilung von Ergebnissen neuerer Therapieverfahren stellten bisher randomisierte kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, prospektive Studien dar. Häufig beinhalten diese einen klaren definierten, meist harten Endpunkt wie Mortalität oder Morbidität. Beispiele für diesen Studientyp sind ASTRAL und CORAL. Das Ziel ist die Darstellung der Wirksamkeit einer bestimmten Therapie. Randomisierte kontrollierte Studien haben den Vorteil der Reduktion von Confoundern, so genannten Störfaktoren, gegenüber nichtrandomisierten Studien. Dazu werden Ein- und Ausschlusskriterien gewählt. Es erfolgt eine hohe Patientenselektion. Patienten werden nur eingeschlossen, die einen möglichen Nutzen durch die Therapie erfahren könnten. Das heißt es werden häufig homogene Hochrisikopatienten

gewählt. Gewünscht sind Patienten mit einer hohen Compliance. Die Patienten mit vielen Nebenerkrankungen und die möglicherweise durch die Therapie geschädigt würden, werden ausgeschlossen. Häufig werden diese Studien an Universitätskliniken von meist studien erfahrenen Ärzten durchgeführt, d.h. es erfolgt eine hohe Ärzteselektion sowie ein hohes Maß an Qualitätssicherung [195]. Paradoxerweise konnten Kunz und Oxman schon 1998 darlegen, dass eine konsequente oben beschriebene Studienmethodik häufig schwächere Effekte auf die Therapie nach sich zieht [196]. Hinzu kommt, dass eine Übertragbarkeit dieser Studien auf die allgemeine medizinische Versorgung häufig nicht gelingt. Durch Ausschließen der Confounder besteht die Gefahr mögliche profitierende Patientengruppen zu übersehen. Von der anderen Seite betrachtet, könnten ohne Verwendung von Ein- und Ausschlusskriterien Verdünnungseffekte auftreten, welche durch hohe Patientenzahlen und hohe Kosten, überwindbar wären.

Eine mögliche Lösung stellen so genannte Register dar. Register beinhalten das gesamte Patientenkollektiv, haben inhomogene Patientengruppen, werden auch in kleinen Kliniken vorgenommen und bilden somit die Realität auch über eine lange Zeit ab. Endpunkte wie Lebensqualität, Nebenwirkung und Compliance stehen im Fokus. Die Übertragbarkeit auf die allgemeine medizinische Versorgung ist gegeben. Ein weiterer Vorteil ist die ethnische Unbedenklichkeit. Nachteile sind die fehlenden Beweise einer Hypothese, da mögliche Confounder die hundertprozentige Ursachen Wirkungsbeziehung nicht belegen können. Weiterhin können so genannte Recall Bias, von Patienten vergessene Daten, sowie unzuverlässige Dokumentationen in den Patientenakten die Ergebnisse verzerren. Dennoch können Register mit einem geringerem Kostenaufwand darstellen, welcher Nutzen einer möglichen Therapie erreicht wird [197]

Um eine hohe ärztliche Behandlungsqualität anbieten zu können, ist es unweigerlich nützlich und sinnvoll medizinische Register zu erstellen, um Versorgungsdaten unter Alltagsbedingungen abzubilden und mögliche Hypothesen zu entwickeln, welche durch prospektive randomisierte Studien belegt werden können.

Limitationen dieser Analyse ergeben sich aus der retrospektiven Datenerfassung. Unsere Erhebungen basieren nicht einmal auf einem Register. Dennoch liegen die Stärken unserer Erhebungen in der vorliegenden enormen Patientenzahl und in einem langen Follow up.

Zu diskutieren ist auch der Stenosegrad, ab dem eine ANAS in der vorliegenden Arbeit definiert wurde. Ein angiographisch dokumentierter Stenosegrad von 50% einer ANAS wird in einigen Veröffentlichungen als nicht hämodynamisch relevant angesehen [39, 74, 114]. Interventionen

wurden bei den in der Analyse beobachteten ANAS-Patienten mit einem Stenosegrad ab 50% durchgeführt.

Eine weitere Limitation ist die Erfassung der Todesursache, die wir durch das Einwohnermeldeamt nicht erfahren haben.

Die ANAS- Patienten waren im Durchschnitt älter und hatten häufig eine generalisierte Gefäßerkrankung wie eine koronare Herzerkrankung und eine pAVK.

Unsere Analyse zeigt über einen langen Zeitraum, dass Patienten mit einer ANAS vermehrt Atherosklerose und einer erhöhte Sterblichkeit unabhängig vom Alter und anderen Risikofaktoren haben. Die Bedeutung einer Intervention bezüglich einer ANAS wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass eine antihypertensive medikamentöse Therapie genauso wirksam ist wie das Stenting der ANAS. Unserer Erhebungen zeigten keinen positiven Einfluss bezüglich der Mortalität und Morbidität einer Intervention auf eine ANAS.

Angesichts der hohen kardiovaskulären Nebenwirkungen in ANAS Patienten müssen zusätzliche Strategien, um die kardiovaskuläre Ereignisrate zu senken, erkundet werden. In der vorliegenden Arbeit konnte bei den ANAS-Patienten ein ähnlich klinischer Verlauf wie bei den ANAP-Patienten abgebildet werden. Sodass die ANAS als Teil einer generalisierte Atherosklerose angesehen werden könnte und damit eine frühzeitige kardiologische Diagnostik, präventive Maßnahmen durch einen gesunden Lebensstil und eine Therapie durch beispielsweise Statine einen positiven Effekt auf die Mortalität und Morbidität dieser Patienten bewirken könnte. Die Indikationsstellung zur interventionellen Therapie von ANAS-Patienten sollte streng gestellt werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Derkx FH, Schalekamp MA Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994; 344(8917): p. 237-9.
2. Ram CV Renovascular hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6(6): p. 575-9.
3. Ying CY, Tifft CP, Gavras H, Chobanian AV Renal revascularization in the azotemic hypertensive patient resistant to therapy. *N Engl J Med* 1984; 311(17): p. 1070-5.
4. Simon G What is critical renal artery stenosis? Implications for treatment. *Am J Hypertens* 2000; 13(11): p. 1189-93.
5. Safian RD, Textor SC Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344(6):p.431-42.
6. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113(11): p. e463-654.
7. Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *Br Med Bull* 2005; 73-74: p. 35-55.
8. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, Chew P, Gilbert SJ, Lau J Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006; 145(12): p. 901-12.
9. Bright R Tubular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine: With observations. *Guy's Hosp Rep* 1836; 1: p. 380-400.
10. Basso N, Terragno NA History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2001; 38(6): p. 1246-9.
11. Bright R Cases and Observations illustrative of Diagnosis when Adhesions have taken place in the Peritoneum, with Remarks upon some other Morbid Changes of that Membrane. *Med Chir Trans* 1835; 19: p. 176-216.
12. Rault R Enigma of contracted granular kidney: a chapter in the history of nephrology. *Am J Nephrol* 1991; 11(5): p. 402-8.
13. Johnson G 1. On certain points in the Anatomy and Pathology of Bright's Disease of the Kidney. 2. On the Influence of the Minute Blood-vessels upon the Circulation. *Med Chir Trans* 1868; 51: p. 57-78 3.
14. Gull WW The description of renal 'arterio-capillary fibrosis' *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(5): p. 1327-9.
15. Tigerstedt R. BP Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898; 8: p. 223-271.
16. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW Studies on Experimental Hypertension : I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med* 1934; 59(3): p. 347-79.
17. Leadbetter WF BC Hypertension in unilateral renal disease. *J Urol*, 1938. 39(5): p. 611-626.

18. Howard JE, Berthrong M, Gould DM, Yendt ER Hypertension resulting from unilateral renal vascular disease and its relief by nephrectomy. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1954; 94(2): p. 51-85.
19. Poutasse EF, Dustan HP Arteriosclerosis and renal hypertension; indications for aortography in hypertensive patients and results of surgical treatment of obstructive lesions of renal artery. *J Am Med Assoc* 1957; 165(12): p. 1521-5.
20. Freeman NE, Leeds FH, Elliott WG, Roland SI Thromboendarterectomy for hypertension due to renal artery occlusion. *J Am Med Assoc* 1954; 156(11): p. 1077-9.
21. Eyler WR, Clark MD, Garman JE, Rian RL, Meininger DE Anigraphy of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962;78: p.879-92.
22. Vaughan ED, Jr. Renovascular hypertension. *Kidney Int* 1985; 27(5): p. 811-27.
23. Mann FC HJF, Essex HE, Baldes EJ The effect on blood flow of decreasing lumen of blood vessel. *Surgery* 1938; 4: p. 249.
24. Simon N, Franklin SS, Bleifer KH, Maxwell MH Clinical characteristics of renovascular hypertension. *JAMA* 1972; 220(9): p. 1209-18.
25. Vaughan ED, Buhler FR, Laragh JH, Sealey JE, Gavras H, Baer L Hypertension and unilateral parenchymal renal disease. Evidence for abnormal vasoconstriction-volume interaction. *JAMA* 1975; 233(11): p. 1177-83.
26. Dean RH, Kieffer RW, Smith BM, Oates JA, Nadeau JH, Hollifield JW, DuPont WD Renovascular hypertension: anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg* 1981; 116(11): p. 1408-15.
27. Wollenweber J, Sheps SG, Davis GD Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Cardiol* 1968; 21(1): p. 60-71.
28. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11(3): p. 383-92.
29. Decamp PT, Birchall R Recognition and treatment of renal arterial stenosis associated with hypertension. *Surgery* 1958; 43(1): p. 134-51; discussion 151-2.
30. Gruntzig A, Hopff H Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99(49): p. 2502-10, 2511.
31. Gruntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lutolf U, Meier B, Siegenthaler W Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1(8068): p. 801-2.
32. Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rosch J Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 1983; 147(1): p. 259-60.
33. Palmaz JC, Kopp DT, Hayashi H, Schatz RA, Hunter G, Tio FO, Garcia O, Alvarado R, Rees C, Thomas SC Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon-expandable intraluminal stenting. *Radiology* 1987; 164(3): p. 705-8.
34. Mc Cormack LJ HJB, Poutasse EF Obstructive lesions of the renal artery associated with remediable hypertension. *Am J Pathol* 1958; 34: p. 582.
35. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens Suppl* 1988; 6(1): p. S3-9.
36. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990; 88(1N): p. 46N-51N.
37. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ, Bashore TM Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(11): p. 1608-16.

38. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtora H, Brown K Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998; 352(9121): p. 13-6.
39. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, Kuntz R, Jamerson K, Reid D, Rosenfield K, Rundback J, D'Agostino R, Henrich W, Dworkin L Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006; 152(1): p. 59-66.
40. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36(3): p. 443-51.
41. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136(5): p. 913-8.
42. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, Cantwell-Gab K, Davidson RC, Strandness DE, Jr. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98(25): p. 2866-72.
43. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE, Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1994; 19(2): p. 250-7; discussion 257-8.
44. Hansen KJ Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(4): p. 615-21.
45. Cicuto KP, McLean GK, Oleaga JA, Freiman DB, Grossman RA, Ring EJ Renal artery stenosis: anatomic classification for percutaneous transluminal angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137(3): p. 599-601.
46. Klinge J, Mali WP, Puijlaert CB, Geyskes GG, Becking WB, Feldberg MA Percutaneous transluminal renal angioplasty: initial and long-term results. *Radiology* 1989; 171(2): p. 501-6.
47. Holley KE, Hunt JC, Brown AL, Jr., Kincaid OW, Sheps SG Renal Artery Stenosis: A Clinical-Pathologic Study in Normotensive and Hypertensive Patients. *Am J Med* 1964; 37: p. 14-22.
48. WHO CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1958; 57(143): p. 1-20.
49. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89(5): p. 2462-78.
50. Weinmann A *Allgemeine Pathologie Edition Medizin* 1991; 7. Auflage.
51. Arroyo LH, Lee RT Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc Res* 1999; 41(2): p. 369-75.
52. Ross R The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423): p. 801-9.
53. WHO Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO technical report series 2002; 916.
54. WHO MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(2): p. 105-14.
55. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106(2): p. 389-96.

56. Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. *J Hypertens* 1999; 17(12 Pt 1): p. 1743-50.
57. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, Matsukawa T, Shionoiri H, Tochikubo O, Ishii M Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1991; 17(6 Pt 2): p. 1057-62.
58. Mathias CJ, Kooner JS, Peart S Neurogenic components of hypertension in human renal artery stenosis. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9 Suppl 1: p. 293-306.
59. Petersson MJ, Rundqvist B, Johansson M, Eisenhofer G, Lambert G, Herlitz H, Jensen G, Friberg P Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(6): p. 1181-7.
60. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(25): p. 1954-62.
61. Korner PI Cardiovascular hypertrophy and hypertension: causes and consequences. *Blood Press Suppl* 1995; 2: p. 6-16.
62. Seddon M, Saw J Atherosclerotic renal artery stenosis: review of pathophysiology, clinical trial evidence and management strategies. *Can J Cardiol* 2011; 27(4): p. 468-80.
63. Krumme B, Mann JF Atherosclerotic renal artery stenosis in 2001. Are we less confused than before? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(11): p. 2124-7.
64. Losito A, Fagugli RM, Zampi I, Parente B, de Rango P, Giordano G, Cao P Comparison of target organ damage in renovascular and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9(11): p. 1062-7.
65. Gulati AS, Patnaik AN, Barik R, Kumari R, Srinivas S Renal angioplasty for atherosclerotic renal artery stenosis: Cardiologist's perspective. *J Postgrad Med* 2013; 59(4): p. 289-99.
66. Kim S, Iwao H Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000; 52(1): p. 11-34.
67. Dean RH, Tribble RW, Hansen KJ, O'Neil E, Craven TE, Redding JF, 2nd Evolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy. *Ann Surg*, 1991; 213(5): p. 446-55; discussion 455-6.
68. Textor SC, Wilcox CS Ischemic nephropathy/azotemic renovascular disease. *Semin Nephrol* 2000; 20(5): p. 489-502.
69. Textor SC, Wilcox CS Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 2001; 52: p. 421-42.
70. Fischer A Die atherosklerotische Nephropathie: eine potentiell reversible Form chronischer Niereninsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 2001; 18: p. 451-457. (<http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2001/2001-18/2001-18-020.pdf>)
71. Leertouwer TC, Derkx FH, Pattynama PM, Deinum J, van Dijk LC, Schalekamp MA Functional effects of renal artery stent placement on treated and contralateral kidneys. *Kidney Int* 2002; 62(2): p. 574-9.
72. Davis RP, Pearce JD, Craven TE, Moore PS, Edwards MS, Godshall CJ, Hansen KJ Atherosclerotic renovascular disease among hypertensive adults. *J Vasc Surg* 2009; 50(3): p. 564-570, 571 e1-3; discussion 571.
73. Missouris CG, Belli AM, MacGregor GA "Apparent" heart failure: a syndrome caused by renal artery stenoses. *Heart* 2000; 83(2): p. 152-5.
74. Rocha-Singh KJ, Eisenhauer AC, Textor SC, Cooper CJ, Tan WA, Matsumoto AH, Rosenfield K Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: intervention for renal artery disease. *Circulation* 2008; 118(25): p. 2873-8.

75. Volpe M, Camargo MJ, Mueller FB, Campbell WG, Jr., Sealey JE, Pecker MS, Sosa RE, Laragh JH Relation of plasma renin to end organ damage and to protection of K<sup>+</sup> feeding in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15(3): p. 318-26.
76. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2: p. 28.
77. Rees CR, Palmaz JC, Becker GJ, Ehrman KO, Richter GM, Noeldge G, Katzen BT, Dake MD, Schwarten DE Palmaz stent in atherosclerotic stenoses involving the ostia of the renal arteries: preliminary report of a multicenter study. *Radiology* 1991; 181(2): p. 507-14.
78. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Schwarzwald U, Sinn L, Horn B, Roskamm H, Neumann FJ Technological advances in the design of catheters and devices used in renal artery interventions: impact on complications. *J Endovasc Ther* 2003; 10(5): p. 1006-14.
79. Zeller T Arteriosklerotische Nierenarterienstenose: Klinik, Diagnostik und Effekt der endovaskulären Therapie. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 2007; 4(4): p. 6.
80. Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flugel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50(4): p. 1288-92.
81. Zhang HL, Sos TA, Winchester PA, Gao J, Prince MR Renal artery stenosis: imaging options, pitfalls, and concerns. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52(3): p. 209-19.
82. Mustert BR, Williams DM, Prince MR In vitro model of arterial stenosis: correlation of MR signal dephasing and trans-stenotic pressure gradients. *Magn Reson Imaging* 1998;16(3): p. 301-10.
83. Schoenberg SO, Bock M, Knopp MV, Essig M, Laub G, Hawighorst H, Zuna I, Kallinowski F, van Kaick G Renal arteries: optimization of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography with bolus-timing-independent fast multiphase acquisition in a single breath hold. *Radiology* 1999; 211(3): p. 667-79.
84. Wittenberg G, Kenn W, Tschammler A, Sandstede J, Hahn D Spiral CT angiography of renal arteries: comparison with angiography. *Eur Radiol* 1999; 9(3): p. 546-51.
85. Kletter K Interventionelle Verfahren in der nuklearmedizinischen Nierenfunktionsdiagnostik. *Der Nuklearmediziner* 2003: p. 189-195.
86. Alart P Leitlinie "Radiologische Diagnostik und perkutane endovaskuläre Therapie der Nierenarterienstenose" <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/039-092.html>
87. Phillips PA Interaction between endothelin and angiotensin II. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26(7): p. 517-8.
88. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90(4): p. 2056-69.
89. Ehmke H, Faulhaber J, Munter K, Kirchengast M, Wiesner RJ Chronic ETA receptor blockade attenuates cardiac hypertrophy independently of blood pressure effects in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33(4): p. 954-60.
90. Meyrier A Vascular mechanisms of renal fibrosis. *Vasculonephropathies and arterial hypertension. Bull Acad Natl Med* 1999; 183(1): p. 33-45; discussion 45-6.
91. Iwanaga Y, Kihara Y, Inagaki K, Onozawa Y, Yoneda T, Kataoka K, Sasayama S Differential effects of angiotensin II versus endothelin-1 inhibitions in hypertrophic left ventricular myocardium during transition to heart failure. *Circulation* 2001; 104(5): p. 606-12.
92. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K Localization and mechanism of secretion of B-type

- natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90(1): p. 195-203.
93. Weil und Schunkert Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clin Res Cardiol. Suppl* 4; 2006;95:1-17
  94. Zhou Q, Ye ZJ, Su Y, Zhang JC, Shi HZ Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2010; 96(15): p. 1207-11.
  95. Koenig PDW Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Kardiometabolische Biomarker bei übergewichtigen und adipösen Kindern - Ergebnisse einer Querschnittsstudie Presstext DGK 9/2007
  96. Gruberg L Prognostic Value of Cardiac Troponin I elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal insufficiency: a 12-month outcome analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55(2):174-9.
  97. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; 31(3):p.823-9.
  98. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114(1): p. 44-50.
  99. Tullis MJ, Caps MT, Zierler RE, Bergelin RO, Polissar N, Cantwell-Gab K, Davidson RC, Strandness DE, Jr. Blood pressure, antihypertensive medication, and atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(4): p. 675-81.
  100. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, Cain S, Eddington H, Hegarty J, Middleton RJ, Cowie A, Mamtora H, Kalra PA The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2007; 107(2): p. c35-42.
  101. Silva VS, Martin LC, Franco RJ, Carvalho FC, Bregagnollo EA, Castro JH, Gavras I, Gavras H Pleiotropic effects of statins may improve outcomes in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Hypertens*, 2008. 21(10): p. 1163-8.
  102. Chade AR, Zhu XY, Grande JP, Krier JD, Lerman A, Lerman LO Simvastatin abates development of renal fibrosis in experimental renovascular disease. *J Hypertens*, 2008. 26(8): p. 1651-60.
  103. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9149): p. 282-6.
  104. Bax L, Mali WP, Buskens E, Koomans HA, Beutler JJ, Braam B, Beek FJ, Rabelink TJ, Postma CT, Huysmans FT, Deinum J, Thien T, Schultze Kool LJ, Woittiez AJ, Kouwenberg JJ, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindeweij D, Doorenbos CJ, Aarts JC, Kroon AA, de Leeuw PW, de Haan MW, van Engelshoven JM, Rutten MJ, van Montfrans GA, Reekers JA, Plouin PF, La Batide Alanore A, Azizi M, Raynaud A, Harden PN, Cowling M The benefit of STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. *J Nephrol* 2003; 16(6): p. 807-12.
  105. Mistry S, Ives N, Harding J, Fitzpatrick-Ellis K, Lipkin G, Kalra PA, Moss J, Wheatley K Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens* 2007; 21(7): p. 511-5.
  106. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery*

- Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(14): p. 1007-14.
107. Roberts JC MC, Wilkins RH Autopsy studies in atherosclerosis. I. Distribution and severity of atherosclerosis in patients dying without morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe. *Circulation* 1959; 20: p. 511-9.
  108. Dworkin LD, Cooper CJ Clinical practice. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361(20): p. 1972-8.
  109. Forschung, BfBu, Nationaler Strategieprozess »Innovationen in der Medizintechnik« [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Schlussbericht\\_Strategieprozess\\_Medizintechnik.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Schlussbericht_Strategieprozess_Medizintechnik.pdf); 2012: p. 28-28.
  110. VFA e.V. Nicht-interventionelle Studien - Arten, Einsatzgebiete und Erkenntniswert; [www.vfa.de/download/nis-arten-und-ziele.pdf](http://www.vfa.de/download/nis-arten-und-ziele.pdf); 2007.
  111. Gross CM, Kramer J, Weingartner O, Uhlich F, Luft FC, Waigand J, Dietz R Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology*; 2001. 220(3): p. 751-6.
  112. Safak E, Wilke C, Derer W, Busjahn A, Gross M, Moeckel M, Mueller DN, Luft FC, Dechend R Long-term follow-up of patients with atherosclerotic renal artery disease. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(1): p. 24-31.
  113. Amann-Vesti "Hat Nierenarterien-Stenting noch eine Zukunft?" [www.tellmed.ch/include\\_php/previewdoc.php?file\\_id=9742](http://www.tellmed.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=9742); 2012.
  114. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JJ, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., Dworkin LD Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2013; 370(1): p. 13-22.
  115. Gross CM, Kramer J, Waigand J, Luft FC, Dietz R Relation between arteriosclerosis in the coronary and renal arteries. *Am J Cardiol* 1997; 80(11): p. 1478-81.
  116. Krauss T SH Management der arteriellen Hypertonie (ESC-Leitlinie 2007/DHL-Leitlinie 2008). *Herz Cardiovascular Diseases* 2009; 34(1): p. 15-20.
  117. Levey Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J;. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612
  118. Kannel WB CHD risk factors: a Framingham study update. *Hosp Pract (Off Ed)* 1990; 25(7): p. 119-27, 130.
  119. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17): p. 1601-10.
  120. WHO Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of WHO consultation. Geneva: World Health Organization. 1999.
  121. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2002;106:3143-3420.
  122. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf)
  123. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European

- Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15(10): p. 1300-31.
124. New York Heart A, Kossman CE Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis Boston: Little Brown 1964; 463 p.
  125. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed Boston, Mass: Little Brown & Co.1994. p. 253-256.
  126. Gerok Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt,11. Auflage 2007: p. 141-142.
  127. Campeau L Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54(3): p. 522-3.
  128. Tao B, Pietropaolo M, Atkinson M, Schatz D, Taylor D Estimating the cost of type 1 diabetes in the U.S.: a propensity score matching method. *PLoS One* 2010; 5(7): p. e11501.
  129. Verlohren S, Stepan H, Dechend R Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(2): p. 43-52.
  130. Team RDC R: A Language and Environment for Statistical Computing. (<http://www.R-project.org/>);2011.
  131. Colyer WR, Jr., Cooper CJ Cardiovascular morbidity and mortality and renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52(3): p. 238-42.
  132. Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, Schwab SJ, Crowley J, Stack R, McCants CB, Jr., Mark DB, Bashore TM, Albers F Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(2): p. 252-6.
  133. Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, Waldek S, O'Donoghue DJ, Foley RN, Mamtora H, Kalra PA A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6): p. 1153-61.
  134. Mui KW, Sleeswijk M, van den Hout H, van Baal J, Navis G, Woittiez AJ Incidental renal artery stenosis is an independent predictor of mortality in patients with peripheral vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7): p. 2069-74.
  135. Rifkin DE, Ix JH, Wassel CL, Criqui MH, Allison MA Renal artery calcification and mortality among clinically asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(12): p. 1079-85.
  136. Buller CE, Nogareda JG, Ramanathan K, Ricci DR, Djurdjev O, Tinckam KJ, Penn IM, Fox RS, Stevens LA, Duncan JA, Levin A The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(9): p. 1606-13.
  137. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus--an autopsy study. *J Intern Med* 1991; 229(6): p. 489-92.
  138. Valabhji J, Robinson S, Poulter C, Robinson AC, Kong C, Henzen C, Gedroyc WM, Feher MD, Elkeles RS Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension *Diabetes Care* 2000; 23(4): p. 539-43.
  139. Bruckert E, De Gennes JL, Malbecq W, Baigts F Comparison of the efficacy of simvastatin and standard fibrate therapy in the treatment of primary hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Clin Cardiol* 1995; 18(11): p. 621-9.
  140. White CJ, Olin JW Diagnosis and management of atherosclerotic renal artery stenosis: improving patient selection and outcomes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6(3): p. 176-90.
  141. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: p. S5-20.
  142. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the

- American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25): p. e510-26.
143. Pu LJ, Shen Y, Zhang RY, Zhang Q, Lu L, Ding FH, Hu J, Yang ZK, Shen WF Screening for significant atherosclerotic renal artery stenosis with a regression model in patients undergoing transradial coronary angiography/intervention. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 13(8): p. 631-7.
  144. Postma CT, Klappe EM, Dekker HM, Thien T The prevalence of renal artery stenosis among patients with diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2012; 23(7): p. 639-42.
  145. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Foley RN Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005; 68(1): p. 293-301.
  146. Cheung CM, Wright JR, Shurrah AE, Mamtora H, Foley RN, O'Donoghue DJ, Waldek S, Kalra PA Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1): p. 149-57.
  147. Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(5): p. 733-8.
  148. Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F, Nursal TZ The prevalence and clinical predictors of incidental atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Radiol* 2009; 69(3): p. 550-4.
  149. Missouriis CG, Buckenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 1994; 96(1): p. 10-4.
  150. Marcantoni C, Rastelli S, Zanoli L, Tripepi G, Di Salvo M, Monaco S, Sgroi C, Capodanno D, Tamburino C, Castellino P Prevalence of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Intern Emerg Med* 2013; 8(5): p. 401-8.
  151. El-Mawardy RH, Ghareeb MA, Mahdy MM, Sabet SS, Nammias WM Prevalence and predictors of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing elective coronary procedures. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(11): p. 844-9.
  152. Garovic VD, Textor SC Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112(9): p. 1362-74.
  153. Trani C, Porto I, Tommasino A, Giammarinaro M, Burzotta F, Niccoli G, Leone AM, Coroleu SF, Cautilli G, Mazzari MA, Schiavoni G, Crea F Baseline inflammatory status and long-term changes in renal function after percutaneous renal artery stenting: a prospective study. *Int J Cardiol* 2013; 167(3): p. 1006-11.
  154. Jabs WJ, Logering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MH, Fricke L, Steinhoff J The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol* 2003; 33(1): p. 152-61.
  155. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P, Li RK, Mickle DA, Verma S C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107(13): p. 1783-90.
  156. Ben-Dor I, Minha S, Barbash IM, Aly O, Dvir D, Deksis T, Okubagzi P, Torguson R, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R Correlation of brain natriuretic peptide levels in patients with severe aortic stenosis undergoing operative valve replacement or percutaneous transcatheter intervention with clinical, echocardiographic, and hemodynamic factors and prognosis. *Am J Cardiol* 2013; 112(4): p. 574-9.
  157. Hommels MJ, van der Ven AJ, Kroon AA, Kessels AG, van Dieijen-Visser MP, van Engelshoven JA, Bruggeman CA, de Leeuw PW C-reactive protein, atherosclerosis and kidney function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2005; 19(7): p. 521-6.

158. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265(24): p. 3255-64.
159. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, Kouz S, Grover J Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001, 104(5): p. 522-6.
160. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): p. 995-1003.
161. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): p. 861-9.
162. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12): p. 851-60.
163. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8): p. 1604-9.
164. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008; 156(3): p. 549-55.
165. Madder RD, Safian RD Atherosclerotic renal artery stenosis, the oculostenotic reflex, and therapeutic nihilism. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(6): p. 526-7.
166. Hunt JC, Sheps SG, Harrison EG, Jr., Strong CG, Bernatz PE Renal and renovascular hypertension. A reasoned approach to diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1974; 133(6): p. 988-99.
167. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, Jonsson K, Hulthen L, Manhem P Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1993; 18(5): p. 841-50; discussion 850-2.
168. Blum U, Krumme B, Flugel P, Gabelmann A, Lehnert T, Buitrago-Tellez C, Schollmeyer P, Langer M Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprotheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 336(7): p. 459-65.
169. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, Brewster PS, Ansel GM, Moore JA, Venkatesan J, Henrich WL Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000; 139(1 Pt 1): p. 64-71.
170. Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, Piemonte TC, Eisenhauer AC Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation* 2000; 102(14): p. 1671-7.
171. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, Baxter GM, Connell JM, Dominiczak AF, Junor BJ, Briggs JD, Moss JG Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997; 349(9059): p. 1133-6.
172. Murphy TP, Soares G, Kim M Increase in utilization of percutaneous renal artery interventions by medicare beneficiaries, 1996-2000. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(3): p. 561-8.

173. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361(20): p. 1953-62.
174. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12(5): p. 329-35.
175. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindewij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(12): p. 840-8, W150-1.
176. Schwarzwald U, Zeller T Critical review of indications for renal artery stenting: do randomized trials give the answer? *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(2): p. 251-6.
177. Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am J Nephrol* 2007; 27(2): p. 212-20.
178. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354(23): p. 2473-83.
179. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): p. 2560-72.
180. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): p. 2486-97.
181. Foy A, Ruggiero NJ, 2nd, Filippone EJ Revascularization in renal artery stenosis. *Cardiol Rev* 2012; 20(4): p. 189-93.
182. Wille A Nierenarterienstenose: Nutzen von Stents geringer als vermutet, *medscape Deutschland* 2013 ([www.medscapemedizin.de/artikel/4901684](http://www.medscapemedizin.de/artikel/4901684)).
183. Yu H, Zhang D, Haller S, Kanjwal K, Colyer W, Brewster P, Steffes M, Shapiro JJ, Cooper CJ Determinants of renal function in patients with renal artery stenosis. *Vasc Med* 2011; 16(5): p. 331-8.
184. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, Gray R Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(2): p. 298-304.
185. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, van Jaarsveld BC, van Dijk LC, Deinum J, Man In 't Veld AJ Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000; 216(1): p. 78-85.
186. Chrysochou C, Sinha S, Chalmers N, Kalra PR, Kalra PA Anuric acute renal failure and pulmonary oedema: a case for urgent action. *Int J Cardiol* 2009; 132(1): p. e31-3.
187. Pickering TG, Herman L, Devereux RB, Sotelo JE, James GD, Sos TA, Silane MF, Laragh JH Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet* 1988; 2(8610): p. 551-2.

188. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010; 56(3): p. 525-32.
189. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5): p. 776-83.
190. Rocha-Singh K, Jaff MR, Lynne Kelley E Renal artery stenting with noninvasive duplex ultrasound follow-up: 3-year results from the RENAISSANCE renal stent trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72(6): p. 853-62.
191. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma J, Gao X, Zaugg M, Verta P Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80(3): p. 343-50.
192. Safian RD, Madder RD Refining the approach to renal artery revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(3): p. 161-74.
193. Edwards MS, Craven TE, Burke GL, Dean RH, Hansen KJ Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch Intern Med* 2005; 165(2): p. 207-13.
194. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001;60(4): p. 1490-7.
195. Willich SN Pragmatische Ansätze erforderlich, *Deutsches Ärzteblatt* 2006; Jg 103 Heft 39 29.
196. Kunz R, Oxman AD The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998; 317(7167): p. 1185-90.
197. Lucas-Nülle M et. al.: Retrospektive versus prospektive Krankheitskostenstudien - Eine Analyse am Beispiel chronischer Schmerzpatienten. In: *Gesundh ökon Qual manag*, 12/2007, S.247-52.

## **Eidesstattliche Versicherung:**

„Ich, Caroline Fijalek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss interventioneller Therapie von Nierenarterienstenosen auf den arteriellen Blutdruck, auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Caroline Fijalek (geb. Wilke) hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Safak E, Wilke C; Derer W, Busjahn A, Gross M, Moeckel M, Mueller D.N, Luft F.C, Dechend R. Long-term follow-up of patients with atherosclerotic renal artery disease; J Am Soc Hypertens. 2013; 7(1):24-31. doi: 10.1016/j.jash.2012.12.001.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

## **Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“



## **Publikationsliste**

Safak E, Wilke C; Derer W, Busjahn A, Gross M, Moeckel M, Mueller D.N, Luft F.C, Dechend R. Long-term follow-up of patients with arteriosclerotic renal artery disease; J Am Soc Hypertens. 2013; 7(1):24-31. doi: 10.1016/j.jash.2012.12.001.

## **Danksagung**

Ich möchte allen danken, die mich beim Gedeihen dieser Arbeit unterstützt haben.

Unschätzbaren Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Dechend und meinem Betreuer Dr. med. Erdal Safak, durch die ich, die mich immer noch begleitende Liebe zur Inneren Medizin entdeckt habe und die auch nach langer Pause viel Verständnis zeigten. Mein herzlicher Dank gilt Dr. A. Busjahn für seine Unterstützung bei den statistischen Ausführungen.

Mit Freuden blicke ich auch auf die Zusammenarbeit mit Birgit und Andi zurück.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die stets das notwendige Einfühlungsvermögen für diese Arbeit aufbrachten und insbesondere meinem Mann, der mir bei den verschiedensten Herausforderungen der Computersoftware mit Rat und Tat stets mit einer wahnsinnigen Geduld und mit seiner liebevollen Art zur Seite stand.