

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin,  
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

**Effektivität der Angioplastie und Stenteinlage bei  
Nierenarterienstenose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Möller geb. Kaufmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><i>Abstrakt</i></b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>Abstract in english</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b><i>Einleitung</i></b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Perkutane Renale Angioplastie</b>	<b>7</b>
2.1.1	Historie	9
2.1.2	Komplikationen der Methode	10
<b>2.2</b>	<b>Pathophysiologie der renalen Hypertonie</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Ätiologie der Nierenarterienstenose</b>	<b>12</b>
2.3.1	Atherosklerose	13
2.3.2	Fibromuskuläre Dysplasie	16
2.3.3	Seltene Ursachen einer Nierenarterienstenose	18
2.3.4	Differentialdiagnose	20
<b>2.4</b>	<b>Klinik der renovaskulären Hypertonie</b>	<b>20</b>
2.4.1	Ischämische Nephropathie	21
<b>2.5</b>	<b>Diagnostik und Therapie der Nierenarterienstenose</b>	<b>22</b>
2.5.1	Diagnostik	22
2.5.2	Therapieoptionen	24
<b>2.6</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b><i>Material und Methode</i></b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Durchführung der Perkutanen Transluminalen Angioplastie</b>	<b>28</b>
<b>3.3</b>	<b>Datenerhebung</b>	<b>32</b>
3.3.1	Blutdruck	32
3.3.2	Serumkreatinin	33
3.3.3	Medikation	33
3.3.4	Risikofaktoren	33
<b>3.4</b>	<b>Erfolgskriterien</b>	<b>34</b>
<b>3.5</b>	<b>Einteilung der Patienten in Untergruppen</b>	<b>34</b>
<b>3.6</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b>	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>37</b>
<b>4.2</b>	<b>Daten zu den Nierenarterienstenosen</b>	<b>39</b>
4.2.1	Ätiologie der Nierenarterienstenosen	39
4.2.2	Risikofaktoren für eine atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose	39
4.2.3	Lokalisation der Nierenarterienstenose	41

4.2.4	Stenosegrade	42
<b>4.3</b>	<b>Intervention</b>	<b>42</b>
4.3.1	Art der Angioplastie	43
4.3.2	Komplikationen	43
<b>4.4</b>	<b>Auswertung der Blutdruckwerte</b>	<b>44</b>
4.4.1	Blutdruckwerte prä- und postinterventionell	44
4.4.2	Blutdruckwerte im Langzeitverlauf	46
4.4.3	Blutdruckwerte als Maß für den klinischen Erfolg der Intervention	49
<b>4.5</b>	<b>Auswertung der Kreatininwerte</b>	<b>51</b>
4.5.1	Kreatininwerte prä- und postinterventionell	51
4.5.2	Kreatininwerte im Langzeitverlauf	52
4.5.3	Kreatininwerte als Maß für den klinischen Erfolg der Intervention	54
<b>4.6</b>	<b>Auswertung der antihypertensiven Medikation</b>	<b>55</b>
4.6.1	Antihypertensivabedarf prä- und postinterventionell	56
4.6.2	Antihypertensivabedarf im Verlauf	58
<b>4.7</b>	<b>Auswertung der Untergruppen</b>	<b>59</b>
4.7.1	Einfluss der Risikofaktoren auf den Therapieerfolg	59
4.7.2	Einfluss des Stenosegrades auf den Therapieerfolg	61
4.7.3	Vergleich Atherosklerose und FMD: Einfluss auf den Therapieerfolg	64
4.7.4	Therapieerfolg bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Einzelniere	65
4.7.5	Therapieerfolg bei Patienten mit ein- oder beidseitiger atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose	67
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>69</b>
<b>5.1</b>	<b>Beurteilung der Ergebnisse und Vergleiche mit ausgewählten Studien</b>	<b>69</b>
5.1.1	Patientendaten und Ätiologie der Nierenarterienstenosen	69
5.1.2	Intervention	70
5.1.3	Blutdruckwerte	70
5.1.4	Nierenfunktion	72
5.1.5	Antihypertensiva	75
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse in den Untergruppen</b>	<b>76</b>
<b>5.3</b>	<b>Methodenkritik</b>	<b>80</b>
<b>5.4</b>	<b>Schlussfolgerung der Arbeit und Ausblick</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>89</b>
<b>7.1</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>89</b>
<b>7.2</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>91</b>
<b>7.3</b>	<b>Danksagung</b>	<b>92</b>

# 1 Abstrakt

Die sekundäre Hypertonie aufgrund einer Nierenarterienstenose ist am häufigsten auf atherosklerotische Veränderungen zurückzuführen. Die Effektivität der Angioplastie und Stenteinlage als mögliche Therapieform dieser Erkrankung wird in der vorliegenden Studie durch Evaluation der Daten von 48 Patienten untersucht. Erfasst und verglichen werden die Blutdruckwerte, Kreatininwerte und die Einnahme von Antihypertensiva prä- und postinterventionell sowie im Langzeitverlauf. Des Weiteren werden Risikofaktoren für die Erkrankung und Komplikationen der Therapie ausgewertet. Zur Erfassung von positiven sowie negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg werden die Patienten außerdem in Untergruppen mit bestimmten Merkmalen eingeteilt und miteinander verglichen.

Die Intervention erfolgt zu 78,3% mit gleichzeitiger Implantation eines Stents, zeichnet sich durch eine technische Erfolgsrate von 95,8% aus und ist in 91,3% der Fälle komplikationslos.

Postinterventionell kommt es zu einer statistisch signifikanten Senkung des systolischen sowie diastolischen Blutdrucks mit einem P-Wert von jeweils  $<0,001$ . Im Durchschnitt beträgt die Senkung des Blutdrucks 20,8mmHg systolisch und 10,6mmHg diastolisch. Auch die Langzeitergebnisse der Blutdrucksenkung sind statistisch signifikant mit Ausnahme der diastolischen Werte ein bis zwei Jahre postinterventionell.

Im Gegensatz dazu kommt es weder unmittelbar-postinterventionell noch im Langzeitverlauf zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Kreatininwerte.

Die Anzahl der eingenommenen antihypertensiven Medikamente sinkt von präinterventionell durchschnittlich 2,7 auf postinterventionell 2,4. Bei den meisten Patienten ist die Anzahl zunächst gleich bleibend (59,5%). Im Verlauf muss die Medikation jedoch bei einem Großteil erhöht werden.

Nach Unterteilung der Patienten in Untergruppen ist auffällig, dass bei Patienten mit gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit, bei Patienten mit einer Nierenarterienstenose bedingt durch eine fibromuskuläre Dysplasie sowie bei Patienten mit Einzelniere bei Zustand nach Nephrektomie eine 100%ige klinische Erfolgsrate erreicht werden kann. Im Vergleich der Stenosegrade finden sich die höchsten klinischen Erfolgsraten bei mittelgradigen Stenosen.

Der Vergleich mit ausgewählten Studien bestätigt die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der Senkung des Blutdrucks und der Reduktion der Anzahl der Antihypertensiva postinterventionell. Hinsichtlich der Änderung der Kreatininwerte sind kontroverse Angaben zu finden.

Aus der vorliegenden Studie können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Die Methode der Angioplastie und Stenteinlage stellt eine sichere Behandlung der symptomatischen Nierenarterienstenose dar.
2. Es sollten nicht nur hochgradige Stenosen behandelt werden, da schon mittelgradige Stenosen sehr effektiv behandelt werden können.
3. Weitere Effektivitätssteigerungen des Verfahrens durch:
  - eine frühere Diagnose der sekundären Hypertonie
  - eine großzügigere Indikationsstellung bei Patienten mit fibromuskulärer Dysplasie sowie Einzelniere

## **1.1 Abstract in english**

### **Effectiveness of angioplasty and stent insertion in cases of renal artery stenosis**

Renovascular hypertension caused by renal artery stenosis is mostly due to atherosclerosis. The Effectiveness of angioplasty and stenting for treatment is evaluated in this study by analysing the data of 48 patients. Blood pressure, serum-creatinine and daily intake of antihypertensive drugs are documented and compared before and after treatment and in long term follow up. Additionally risk factors for the disease and complications of the treatment are evaluated. The patients are subdivided into subgroups with certain characteristics in order to detect positive and negative predictors for the success of treatment.

In 78,3% of the cases a stent was implanted. The interventions were technically successful in 95,8% and without any complications in 91,3%.

After treatment, both, systolic and diastolic blood pressure were significantly reduced with a p-value of  $<0,001$ . On average the systolic blood pressure decrease was 20,8mmHg, the diastolic blood pressure decrease was 10,6 mmHg. Long-term follow up showed a statistically significant reduction of the blood pressures except for the diastolic measurements one to two years after treatment. On the contrary no statistically

significant changes of the serum-creatinine were recorded after treatment and at long term follow up. The amount of antihypertensive drugs decreased from a mean of 2,7 before treatment to a mean of 2,4 after treatment. Initially the number of hypertensive drugs remains the same most cases (59,5%). However, during long term follow up medication is increased.

In the sub-groups there is a 100% clinical success rate noticeable in patients with coronary heart disease, fibromuscular dysplasia or single kidney after nephrectomy. Comparing the severity of the stenosis, the highest clinical success rate is found in patients with a moderate stenosis.

The decrease of blood pressure and the reduction in antihypertensive drugs after treatment can be confirmed in other studies. Regarding the serum-creatinine other studies show controversial results.

The following conclusions can be drawn from this study:

1. Angioplasty and stenting are save methods to treat a symptomatic renal artery stenosis.
2. A moderate stenosis can be treated effectively. Therapy should not be exclusively performed for severe renal artery stenosis.
3. Maximize the effectiveness of this method by:
  - Early diagnosis of renovascular induced hypertension
  - Broader indication for patients with fibromuscular dysplasia and single kidney

## **2 Einleitung**

In unserer immer älter werdenden Bevölkerung steigt die Häufigkeit der Atherosklerose, und somit auch die häufigste pathogenetische Ursache einer Nierenarterienstenose (46,47). In den westlichen Industrienationen haben im Durchschnitt bis zu 50% der über 50 Jährigen eine Hypertonie, wobei davon ca. 1% auf renovaskuläre Hypertonien aufgrund einer Nierenarterienstenose fallen (10). Die durch die Stenose bedingte sekundäre Hypertonie ist häufig schwerwiegend, bedarf einer Vielzahl antihypertoner Medikamente und führt unbehandelt zu Folgeschäden, die das Überleben des Patienten erheblich einschränken können. Die Frage der Behandlung einer solchen Stenose wird aus diesem Grunde diskutiert. Neben der Therapie mit Antihypertonika ist die perkutane transluminale Angioplastie und Stenteinlage eine mögliche Therapie der Nierenarterienstenose. Die Effektivität dieser Therapie wird in der folgenden klinischen Studie untersucht. Am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden im Zeitraum von 1997 bis 2007 48 Patienten, die an einer renalen Hypertonie leiden, mit dieser Therapieform behandelt. Der Verlauf von Blutdruck, Kreatininwerten und Antihypertonikatherapie werden postinterventionell und im Langzeitverlauf untersucht. Ziel dieser Arbeit ist anhand dieser Daten zu erfassen welche Patienten von einer interventionellen Therapie profitieren um damit die Frage der Indikationsstellung für eine interventionelle Therapie der Nierenarterienstenose durch Angioplastie und Stenteinlage zu spezifizieren.

### **2.1 Perkutane Renale Angioplastie**

Die perkutane renale Angioplastie und Stenteinlage ist ein minimal invasives Verfahren zur Therapie von Gefäßstenosen in der interventionellen Radiologie. Die Nierenarterien gehören neben den Herzkranzgefäßen und den Becken- und Beinarterien zu den Haupteinsatzgebieten dieses Verfahrens. Des Weiteren werden auch Stenosen der Aorta abdominalis, der Arteria mesenterica superior, der Arteria carotis, Arteria vertebralis sowie der Arteria subclavia behandelt.

Die Stenose wird mit einem Ballon aufgedehnt, so dass ein normaler Blutfluss im Gefäß wiederhergestellt werden kann. Der Eingriff erzeugt eine kontrollierte Verletzung der Gefäßintima mit Sprengung der Gefäßplaques, wobei atheromatöse Plaques am häufigsten zu finden sind. Gleichzeitig wird die Gefäßintima und –media häufig überdehnt. Nur die Adventitia verhindert die vollständige Ruptur des Gefäßes. Innerhalb von sechs Wochen heilen entstandene Endothelschäden und Gefäßintimaverletzungen. Es kommt zur Reendothelialisierung und Glättung der Gefäßwand (7).

#### **Indikationen für die Intervention in der Literatur sind:**

- Klinische Symptomatik der Stenose, zu denen die renale Hypertonie bei Nierenarterienstenosen zählt (7), aber auch bei rezidivierenden Lungenödemem (19);
- Hämodynamisch relevante Stenosen ab einem Stenosegrad von >70% (19)
- Fibromuskuläre Dysplasie mit Hypertonie bei nicht eingeschränkter oder nur geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion (19)
- Therapierefraktäre Hypertonie bei atherosklerotischer Nierenarterienstenose (19)
- Bilaterale atherosklerotische Nierenarterienstenose mit hohen Serumkreatininwerten (19)
- Hochgradige atherosklerotische Nierenarterienstenose bei funktionller oder anatomischer Einzelniere (19)
- Hauptsächlich eingesetzt bei kurzstreckigen Stenosen und Verschlüsse (bis etwa 5cm Länge) (7)

#### **Kontraindikationen für die Intervention:**

- Schwere Gerinnungsstörungen mit erhöhter Blutungsgefahr (7)
- Schwere Kontrastmittelunverträglichkeit (7)
- Extrem kleinkalibrige Nierengefäße (19)
- Hoher intrarenaler Gefäßwiderstand mit einem Resistance-Index von über 0,85 (19)

### 2.1.1 Historie

- **1964:** Dotter und Judkins beschreiben die erste perkutane Gefäßöffnung auf der Jahrestagung der Purkinje-Gesellschaft in Prag (7,16,18).
- **1973:** Porstmann stellt den ersten Ballonkatheter vor (Korsett-Katheter), dieser kann sich allerdings wegen einer erhöhten Thrombogenität nicht durchsetzen (17).
- **1974:** Die Einführung der Ballondilatationskatheter durch Grüntzig trägt zur Etablierung der Methode bei (7). Hierbei handelt sich um einen polyvinyl chlorid Katheter mit einer geringeren Thrombogenität (17).
- **1978:** Mahler und Grüntzig verfassen die erste Publikation zur Dilatation von Nierenarterienstenosen (18).
- **1983:** Cragg und Dotter berichten über die Möglichkeit von Stent-Grafts zur Behandlung arterieller Verschlüsse im Tierexperiment(18).
- **1987:** Die Arbeitsgruppe um Palmaz implantiert gemeinsam mit Richter in Freiburg den ersten Palmaz-Stent in eine Beckenarterie eines Patienten (18).

Nach der Einführung der transluminalen Angioplastie von Dotter und Judkins in Portland/USA schenkt man dem Verfahren dort zunächst wenig Beachtung und Unterstützung (17). Außerhalb von Dotter´s Institution werden zu diesem Zeitpunkt in den USA nur wenige Angioplastien durchgeführt. Anders in Europa, dort wird bis 1977 von 1.800 Fällen aus 12 Institutionen berichtet, wobei Dotter selbst 322 Fälle dazu beisteuert (17). Auch an der Charité wird dieses Verfahren durch Werner Porstmann am Institut für kardiovaskuläre Diagnostik sehr früh angewandt (18).

Die interventionelle Angioplastie bezieht sich zu Beginn auf die mechanische Rekanalisation von obliterierten Bein- und Beckenarterien (18). Im Vordergrund steht zu diesem Zeitpunkt die Thrombolyse bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und tiefer Beinvenenthrombose (18). Felix Mahler aus der Züricher Arbeitsgruppe um Bollinger und Grüntzig publiziert nach seinem Wechsel nach Bern als erster die Dilatation von Nierenarterienstenosen (18). Der spätere Einsatz von Stents in Arterien gibt der interventionellen Angioplastie einen neuen Stellenwert (60). Nachdem 1987 der erste Stent eingesetzt wird, sind im Jahr 2000 schon mehr als zehn Stenttypen auf dem Markt (18). In den letzten zwei Dekaden hat die interventionelle Therapie in der Radiologie in vielen Fällen die chirurgische Therapie abgelöst (56).

## 2.1.2 Komplikationen der Methode

- **Blutung bzw. Hämatombildung an der Punktionsstelle:** Dies ist die häufigste Komplikation, sie kann allerdings durch sorgfältige Kompression bis zur Hämostase vermieden werden (7,18).
- **Dissektion:** Eine Dissektion entsteht bei der Sondierung durch subintimale Lage des Führungsdrahtes oder durch starke Überdilatation des Gefäßes. Ein Hinweis darauf sind starke Schmerzen des Patienten (7,18).
- **Gefäßruptur:** Dies ist eine sehr seltene Komplikation die fast immer eine operative Behandlung erfordert (7).
- **Erhöhtes Thromboserisiko:** Die verletzte Gefäßwand hat eine höhere Thrombogenität (7,18).
- **Gefäßspasmen:** In der Regel können sie mit spasmolytischen Medikamenten, wie z.B. Nitroglycerin oder Nifedipin gut therapiert werden (7).
- **Periphere Embolien:** Die Entstehung erfolgt durch während der Intervention rupturierten Plaques oder postinterventionell entstandene Thrombosen, das Kontrollangiogramm ist wichtig um mögliche abgelöste Plaques rechtzeitig zu erkennen. Es besteht dann die Gefahr eines Nierenteilinfarktes. Außerdem kann es zu Mikroembolien durch Cholesterinkristalle kommen, wobei weniger der Verschluss als vielmehr die nachfolgende Immunreaktion pathogenetisch wichtig für die Nierenschädigung ist (7,18).
- **Restenosierung:** Bei den arteriosklerotischen Stenosen kommt es zu einer Restenosierung in 30% d.F. (10), bei Stenosen aufgrund einer Fibromuskulären Dysplasie liegt die Rate niedriger bei ca. 20% (11). Die Angioplastie mit Stenteinlage hat eine geringere Restenoserate als die alleinige Angioplastie. Van de Van et al und Leertouwer et al beschreiben eine Restenoserate von 48% bzw. 26% bei der reinen Angioplastie und 14% bzw. 17% bei der Angioplastie und Stenteinlage (12,24). Der Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents zur Reduktion der Restenosierungsrate ist in Diskussion (49).

## 2.2 Pathophysiologie der renalen Hypertonie

Die Nierenarterienstenose ist die häufigste Ursache der sekundären Hypertonie und kann zu chronischer Niereninsuffizienz und Organverlust führen. Die Stenose ist bei älteren Menschen hauptsächlich durch arteriosklerotische Gefäßwandprozesse bedingt. Bei jungen Menschen muss man an die fibromuskuläre Dyplasie als mögliche Ursache denken (1). Die Hypertonie ist pathophysiologisch darauf zurückzuführen, dass aufgrund der Stenose die Niere der jeweiligen Seite schlechter durchblutet und dadurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert wird. Diesen Mechanismus nennt man Goldblatt-Effekt (10). Bei einer Einengung der Nierenarterie von 50-60% kommt es zu einem Druckabfall von 30-40mmHg hinter der Stenose (5). Der niedrige Druck führt zu einer Aktivierung der Barorezeptoren im Bereich des juxtaglomerulären Apparates. Dies führt wiederum zu einer Reninausschüttung in den afferenten Arteriolen. Das Renin- Angiotensin- Aldosteron System (RAAS) ist damit aktiviert.

### **RAAS**

- **Renin:** Renin ist eine Peptidase, sie spaltet von Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin 1 ab (22).
- **Angiotensin 1:** Das Angiotensin Converting Enzym spaltet vom Angiotensin 1 zwei weitere Aminosäuren ab wodurch Angiotensin 2 entsteht (22).
- **Angiotensin 2:** Angiotensin 2 besitzt über verschiedene Wege eine blutdruckerhöhende Wirkung. Es wirkt zum einen stark vasokonstriktorisch, zum anderen löst es zentral Durst und Salz hunger aus. Ein weiterer Mechanismus ist die Stimulierung der ADH- Sekretion. An der Nebenniere bewirkt es eine Catecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark, sowie eine Aldosteronausschüttung aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (6). In Abbildung 1 sind die Wirkungen zusammenfassend dargestellt.

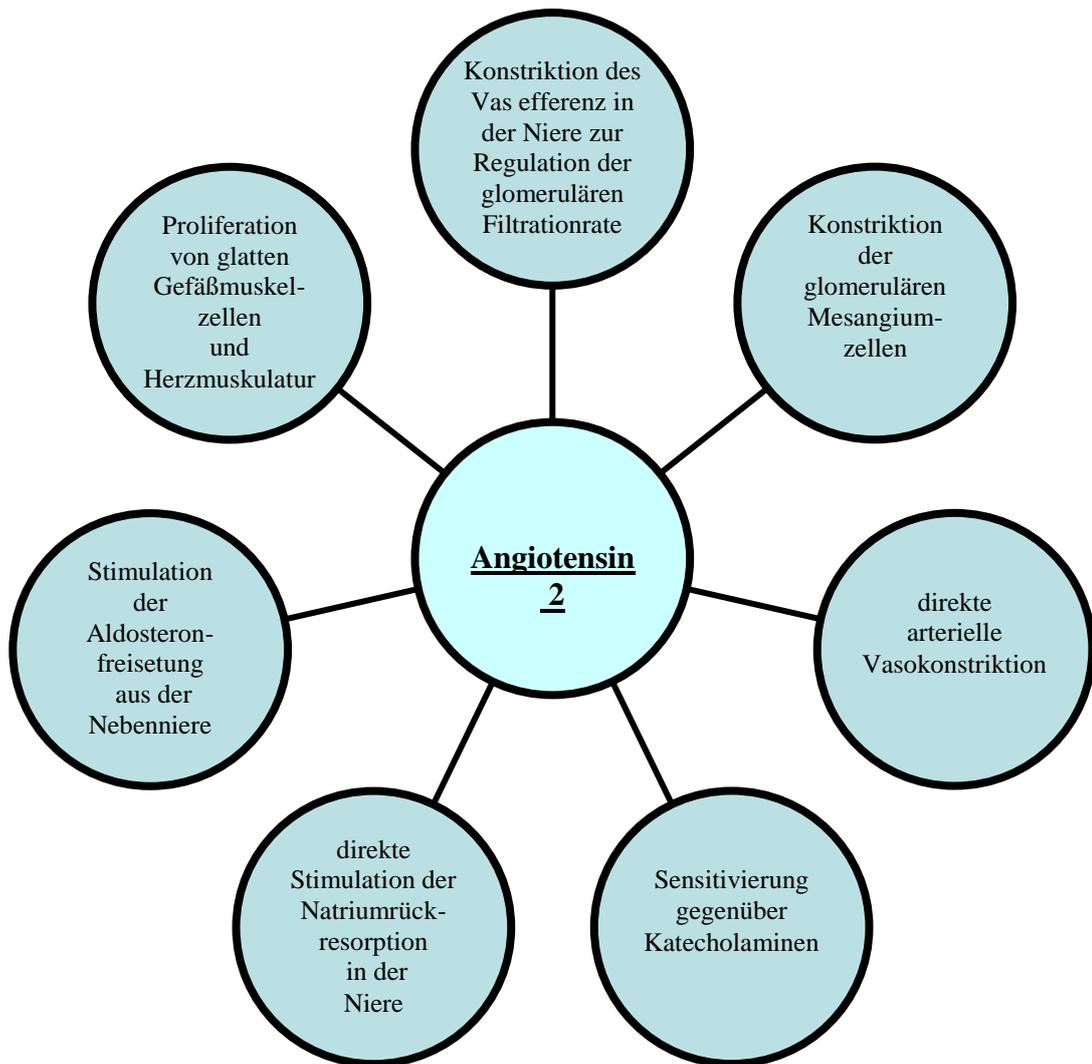


Abbildung 1: Renale und systemische Wirkungen von Angiotensin 2 (1)

- **Aldosteron:** Aldosteron erzeugt einen Blutdruckanstieg über eine Natriumretention. Es wirkt dazu an den Mineralocorticoidrezeptoren der Niere, vor allem im distalen Tubulus und an den kortikalen Sammelrohren. Es bewirkt eine Na-Ionen Resorption, bei gleichzeitig vermehrter Ausscheidung von K-, Mg- und H-Ionen (6). Durch die Retention steigt das Blutvolumen und somit auch der Blutdruck.

## 2.3 Ätiologie der Nierenarterienstenose

Eine Nierenarterienstenose kann verschiedene Ursachen haben. Am häufigsten finden sich atherosklerotische Wandveränderungen (47,48), am zweithäufigsten die Fibromuskuläre Dysplasie (1,61). In Tabelle 1 ist die prozentuale Verteilung der

häufigsten Ursachen dargestellt. Renovaskuläre Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen ist häufiger durch eine fibromuskuläre Dysplasie verursacht als bei Erwachsenen (51). Dies bezieht sich allerdings nur auf Europa und Nordamerika. In Asien und im Indischen Subkontinent ist die Takayasu Arteriitis für bis zu 60% der Nierenarterienstenosen verantwortlich (11).

*Tabelle 1: Die häufigsten Ursachen der Nierenarterienstenose bei Erwachsenen in den westlichen Industrienationen in Prozent (1)*

Ätiologie der Nierenarterienstenose	Häufigkeit
Arteriosklerose	70-80%
Fibromuskuläre Dysplasie	10-20%

### 2.3.1 Artherosklerose

Die Atherosklerose ist die wichtigste und häufigste krankhafte Veränderung der Arterien und die häufigste pathogenetische Entstehungsform der Nierenarterienstenose (8,47). Eine post-mortem Studie beschreibt schon 1960 bei über 40% der gestorbenen über 75 Jährigen eine Nierenarterienstenose von über 50% (11). Wie bei der Atherosklerose ist auch bei der Nierenarterienstenose das männliche Geschlecht häufiger betroffen (10). Sie geht einher mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lichtungseinengungen der Arterien. Nach der WHO ist die Atherosklerose definiert als variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe, und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia (4).

#### **Stadienverlauf / Typen der Atherosklerose**

Die Atherosklerose verläuft in Stadien, das erste Stadium ist die Initialläsion und beginnt schon in der ersten Lebensdekade (4).

- 1) Initialläsion:** Eine Endothelschädigung, z. B. durch Druck oder Wirbel steht zu Beginn der Atherosklerose, es kommt zur Einlagerung von Lipoproteinen, Makrophagen werden angezogen und es entstehen sog. Schaumzellen.

- 2) Fettstreifen:** Es findet eine intrazelluläre Lipidanreicherung statt, außerdem kommt es zu einer Myofibroblastenproliferation. In dieser Phase vergrößert sich die Läsion nur durch ständige Lipidanhäufung.
- 3) Intermediärläsion:** Die Makrophagen, bzw. Lipophagen können das Cholesterin nicht verdauen, so dass es auskristallisiert. Die Lipidanreicherung ist nun auch extrazellulär. Es bildet sich ein Lipidplaque. Diese Läsion entsteht etwa ab der dritten Lebensdekade.
- 4) Atherom:** Die Makrophagen gehen an einem Überschuss an Cholesterin zu Grunde. Der Lipidplaque in der Subintima wird zu einem flüssigen Fettbrei mit Cholesterinkristallen, dem Atherom. Diese Läsion ist nicht stabil.
- 5) Fibroatherom:** Die noch lebenden Makrophagen geben proinflammatorische Substanzen und Wachstumssubstanzen ab und stimulieren damit die Mediamyozyten. Diese proliferieren daraufhin und bilden Kollagen zur Gefäßwandreparation. Die Endothelien locken über den Plättchenaktivierungsfaktor Thrombozyten an. Es entsteht eine Fibrose, die später regressiv verkalkt.
- 6) Komplizierte Läsion:** Die Deckplatte des Plaques kann Fissuren aufweisen und letztendlich kann das cholesterinhaltige Plaquematerial zu Embolien führen. Es kann außerdem in den Plaque hinein bluten (Typ-6a-Läsion). Es kann durch die Blutung getriggert auch zu Thrombenbildung kommen (Typ-6b/c-Läsion).
- 7) Zellarme Läsion mit Verkalkung:** Mediatorssubstanzen wie z.B. Thrombin, PDGF oder TGF-beta bewirken eine Proliferation von Mediamyozyten, die in die Intima eingewandert sind. Diese produzieren dann reichlich Kollagen und Extrazellulärmatrix. Diese nun entstehenden Plaques sind mechanisch stabil, können allerdings das Gefäßlumen hochgradig stenosieren.
- 8) Zellarme Läsion mit Kollagenvermehrung:** Der gleiche Pathomechanismus wie bei Typ 7, nur in diesem Fall findet keine Verkalkung statt.

## Risikofaktoren (4,54)

- **Nichtmodifizierbare Risikofaktoren:** Hohes Alter, männliches Geschlecht, familiäre Prädisposition, Erbkrankheiten;
- **Modifizierbare Risikofaktoren:** Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Zigarettenrauchen;
- **Potentielle Risikofaktoren:** Adipositas, Inaktivität, postmenopausaler Östrogenmangel, sog. „Kohlenhydratmast“, Homocystein, Lipoprotein (a), Transfettsäuren, C-reaktives Protein;

Da die Hypertonie einer der Risikofaktoren für die Atherosklerose ist und die Atherosklerose ein Entstehungsmechanismus für eine Nierenarterienstenose sein kann, ergibt sich ein Circulus Vitiosus, da die Nierenarterienstenose wiederum meistens zu Hypertonie führt (Abbildung 2) .

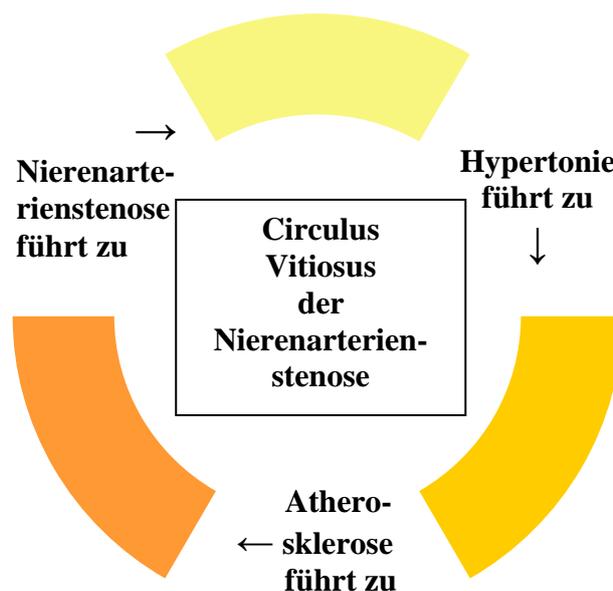


Abbildung 2: Circulus Vitiosus in der Entstehung der Nierenarterienstenose aufgrund von Atherosklerose

An der Nierenarterie sind mehr als 90% der atherosklerotisch bedingten Stenosen ostial lokalisiert, also innerhalb eines Zentimeters von der Abzweigung der Nierenarterie aus der Aorta (11). Nach einer Studie mit 79 Patienten, die an einer atherosklerotisch

bedingten Nierenarterienstenose leiden, hatten 95% zusätzlich eine koronare Herzerkrankung (11). Missouri et al fand bei 44,9% untersuchten Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit gleichzeitig eine atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose (11). Die Atherosklerose ist daher meist nicht beschränkt auf die Nierenarterie, sondern ist generalisiert (11).

### **2.3.2 Fibromuskuläre Dysplasie**

Bei der Fibromuskulären Dysplasie handelt es sich um eine nichtentzündliche, nicht atherosklerotische, fibrotische Verdichtung der Arterienwand. Diese kann an den Nierenarterien auftreten, aber auch an den Extremitäten-, Mesenterial- und Zerebralarterien und dort Stenosen verursachen(4). Ein Review mit 1197 Patienten, die an einer Fibromuskulären Dysplasie leiden, ergibt an der Nierenarterie die häufigste Manifestation mit 58% der Fälle. Die rechte Nierenarterie ist dabei häufiger betroffen als die linke Niere (11). In 32% der Fälle wird eine Manifestation an den kraniozervicalen Arterien, hier vor allem an den Carotiden festgestellt (9). Die Prävalenz der Fibromuskulären Dysplasie wird mit 4/1000 angegeben (9). Das weibliche Geschlecht ist von dieser Erkrankung häufiger betroffen (9,10). Das Erkrankungsalter ist meist vor dem 35. Lebensjahr, aber es wird auch von Fällen berichtet, in denen die Erkrankung erst im höheren Alter entdeckt wurde (11).

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist bisher unbekannt. Diskutiert werden eine embryonale Virusinfektion oder eine genetische Prädisposition (9), sowie eine angeborene Störung der Mediamyozyten (4). Letzteres wird durch eine retrospektive Analyse gestützt in der die Familien von 104 Patienten, die an einer Fibromuskulärer Dysplasie leiden untersucht wurden. Das Ergebnis ist, dass 11% der Patienten mindestens ein Geschwisterkind mit Fibromuskulärer Dysplasie haben, also signifikant mehr als der Rest der Bevölkerung (9). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gab es unter den Patienten mit einer Fibromuskulären Dysplasie mehr Raucher (9). Auch das Rauchen scheint daher einen Einfluss zu haben, sicher ist nur nicht ob es ursächlich zur Erkrankung führt oder lediglich eine bestehende Erkrankung verschlimmert (9,11).

### Formen der Fibromuskulären Dyplasie:

- **Intimafibroplasie:** 5-10% der Fälle (11)
- **Mediafibroplasie:** 75-80% der Fälle (11), häufigste Form bei Fibromuskulärer Dysplasie der Nierenarterienstenose (9), häufig herdförmige Myozytennekrosen mit Aneurysmabildung, die Nierenarterie erscheint dadurch wie eine Perlenkette (11);
- **Adventitafibroplasie:** 10% der Fälle (11), auch Perisklerose genannt;

Die jeweiligen Schichten werden durch ein kollagen-elastinreiches Fasergewebe mit proliferierenden m-Myozyten verdickt, während die Elastika immer fragmentiert und lamelliert erscheint (4). Eine Arterie muss nicht nur von einer der drei Formen betroffen sein, Alimi et al beschreibt in 66% seiner untersuchten Patienten mindestens zwei Formen der Fibromuskulären Dysplasie an einem Gefäß (9).

Eine weitere Einteilung beschreibt Kincaid et al. Er teilt bei 128 Patienten mit einer Fibromuskulären Dysplasie in vier Klassifikation ein (9).

- **Multifokaler Typ** (66%): Es zeigen sich viele kleine Stenosen entlang der Arterie.
- **Tubulärer Typ** (14%): Es zeigt sich eine zentimeterlange konzentrische Stenose der Arterie.
- **Fokaler Typ** (7%): Es zeigt sich eine einzelne kürzere Stenose der Arterie.
- **Gemischter Typ** (17%): Es zeigen sich mehrere verschiedene der oben genannten Stenosen. Dieser Typ findet sich vor allem bei der Mediafibroplasie.

### 2.3.3 Seltene Ursachen einer Nierenarterienstenose

- **Aortenaneurysma:** Das Bauchaortenaneurysma kann die Folgekrankheit der Atherosklerose sein und eine Nierenarterienstenose verursachen (1,4).
- **Thrombose, Embolie und Dissektion der Nierenarterie (1):** Die genannten Erkrankungen verursachen einen Verschluss der Nierenarterie.
- **Kompression der Nierenarterie von außen (1):** Die Kompression kann verursacht sein durch Zysten, Tumoren oder eine Hydronephrose.
- **Nierenarterienstenose nach Nierentransplantation (1):** Die Nierenarterienstenose ist eine typische Komplikation nach Nierentransplantation mit einer Prävalenz von 1-23% (21). Sie tritt meist innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auf (20). Zum einen kann sie durch eine mögliche Atherosklerose des Spendergefäßes entstehen oder direkt an der Anastomose durch falsche Nahttechnik oder Gewebsreaktionen auf das Nahtmaterial (20). Außerdem kann es nach der Operation zu Drehungen, Abknickungen oder Kompressionen der Nierenarterie kommen (20).
- **Vaskulitiden (1):** Die Takayasu Arteriitis und das Kawasaki-Syndrom können eine Nierenarterienstenose verursachen:

#### ***Takayasu Arteriitis***

Die Takayasu Arteriitis ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung, die sich am häufigsten an der Aorta und ihren großen abführenden Gefäßen manifestiert (11). Demnach kann auch die Nierenarterie betroffen sein. In der Kaukasischen Bevölkerung ist die Erkrankung selten mit einer Inzidenz von 2,6 pro einer Millionen Einwohner (11). Mit einem Verhältnis von 9:1 ist das weibliche Geschlecht deutlich häufiger von der Erkrankung betroffen. Erkrankungsalter ist vor dem 40. Lebensjahr (8). Es handelt sich möglicherweise um einen Autoimmunprozess unklarer Genese (8), aber auch eine genetische Prädisposition wird diskutiert (11). In Japan besteht außerdem eine Assoziation mit Tuberkulose (11).

Pathologisch finden sich zelluläre Infiltrate in der Aortenwand (8). Die granulomatöse Entzündung führt zu Fibrose und Zerstörung der Gefäßwandmedia (11). Die

Arterienwand verdickt sich dadurch segmental, wobei sich zwischen diesen verdickten Gebieten jeweils dilatierte Bereiche befinden (11).

### **Typen der Takayasu Arteriitis (11)**

- **Typ 1:** Manifestation an den kranialen Gefäßen, vor allem in Japan vorkommend;
- **Typ 2:** Manifestation am Aortenbogen, vor allem in Japan vorkommend;
- **Typ 3:** Manifestation an der Aorta abdominalis, vor allem in Indien vorkommend;
- **Typ 4:** Diffuses Verteilungsmuster, vor allem in Indien vorkommend;

### ***Kawasaki-Syndrom***

Eine Studie in England findet bei 54 Kindern mit renovaskulärem Hypertonus in 70% eine fibromuskuläre Dysplasie und in neun Prozent eine Vaskulitis (15). Das Kawasaki-Syndrom ist eine der häufigsten Vaskulitiden in der Kindheit (15). Es handelt sich hierbei um eine multisystem Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße. Die schwerwiegendste Komplikation dieser Erkrankung ist das Koronararterienaneurysma, aber auch über extravaskuläre Gefäßmanifestationen wird berichtet (15). In einer Fallstudie wird von einem Kind berichtet, bei dem sechs Monate nach Erkrankung an einem Kawasaki-Syndrom eine schwere renovaskuläre Hypertension festgestellt wird (15). Das Kawasaki-Syndrom kann daher auch ursächlich für eine Nierenarterienstenose sein.

### 2.3.4 Differentialdiagnose

In der folgenden Tabelle sind die differentialdiagnostischen Aspekte in Bezug auf die verschiedenen Ursachen einer Nierenarterienstenose dargestellt (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Differentialdiagnose der häufigsten Ursachen einer Nierenarterienstenose (FMD=Fibromuskuläre Dysplasie, Lj=Lebensjahr)*

<b>Differentialdiagnose der Nierenarterienstenose</b>			
	Atherosklerose	FMD	Takayasu Arteriitis
junger Patient	Nein	<b>ja</b>	nein
Patient <40 Lj	nein/ja	ja	<b>ja</b>
älterer Patient	<b>Ja</b>	nein	nein
Schlechte Nierenwerte	<b>Ja</b>	nein	nein
andere atherosklerotische Erkrankungen	<b>Ja</b>	nein	nein
Entzündungs-Zeichen	Nein	nein	<b>ja</b>
Besserung nach Immunsuppression	Nein	<b>ja</b>	nein

### 2.4 Klinik der renovaskulären Hypertonie

In dem Review „Renal artery stenosis“ sind Hinweise, die auf eine Nierenarterienstenose deuten erörtert (3). Zum einen ein hartnäckiger therapieresistenter Hypertonus, zusätzliche atherosklerotische Erkrankungen wie z.B. pAVK und zum anderen eine Verschlechterung der renalen Funktion trotz Gabe von ACE- Hemmern. Der typische Patient mit einer Nierenarterienstenose wird beschrieben als männlich, Raucher, über 50 Jahre alt und mit coexistierenden weiteren atheromathösen Erkrankungen.

Außerdem sollte man an eine renovaskuläre Hypertonie denken bei:

- Jungen Patienten mit einer diastolischen Hypertonie von über 110mmHg (10)

- Schwer einstellbarer Hypertonie (9) mit hohem Medikamentenbedarf von drei oder mehr Antihypertonika (11)
- Rasch progredienter Hypertonie (10)
- Fehlender nächtlicher Blutdrucksenkung (10)
- Hypertensiven Notfällen in der Anamnese (10)
- Auskultatorisch einem Strömungsgeräusch paraumbilikal oder an den Flanken (findet sich in 30% d. F.) (10)
- Hypokaliämischer Hypertonie durch erhöhtes Aldosteron (10)

### **2.4.1 Ischämische Nephropathie**

In Assoziation mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose ist durch die oft generalisierte Atherosklerose häufig auch eine ischämische Nephropathie zu finden (11,58). Eine atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose ist meist progredient und verursacht eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch Minderperfusion der Niere (55). Patienten mit einer sehr schweren Nierenerkrankung haben in mindestens 15% der Fälle auch eine atherosklerotische Erkrankung der Nierenarterie, diese Prozentzahl steigt bei älteren Patientenkollektiven auf über 25% an (11).

Die Nephropathie muss nicht durch die Nierenarterienstenose bedingt sein, sondern kann vielmehr Folge der meist schweren gleichzeitig bestehenden Hypertonie sein. Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, dass nach Beseitigung der Stenose durch eine Angioplastie die präinterventionell schlechten Nierenwerte sich oftmals nicht verbessern (11). Auch Farmer et al findet keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der Nierenarterienstenose und dem Schweregrad der Nierenerkrankung. In dieser epidemiologischen Studie mit Erfassung der glomerulären Filtrationsraten zeigt sich sogar, dass die Patienten an der kontralateralen Niere häufig genauso schlechte oder noch schlechtere glomeruläre Filtrationsraten haben (11). Die Ursache der ischämischen Nephropathie ist demnach nicht nur in der schlechteren Durchblutung der jeweiligen Niere zu sehen, es müssen auch die pathologischen Veränderungen der Niere, die z.B. durch Hypertonie verursacht sein können, mit einbezogen werden.

## 2.5 Diagnostik und Therapie der Nierenarterienstenose

Für die Diagnosesicherung und Behandlung gibt es die folgenden Optionen.

### 2.5.1 Diagnostik

Es gibt nicht invasive Möglichkeiten, wie z.B. die Doppler-Sonographie, die Computertomographie und die Magnet-Resonanz-Tomographie. Die nicht invasiven diagnostischen Verfahren haben die früher als Standardmethode geltende Angiographie zur Diagnosestellung weitgehend abgelöst. Das eigentliche Problem ist, dass keine dieser Methoden die Patienten sicher identifiziert, die später auf eine Revaskularisierung ansprechen.

- 1) Anamnese:** Die Anamnese ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik, da durch die Anamnese erst der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie entsteht und erst dann andere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Die anamnestischen Fragen sollten sich auf die Entwicklung der Hypertonie beziehen, außerdem sollten sie alle unter 1.4 genannten möglichen Symptome abdecken. Die körperliche Untersuchung sollte dementsprechend ausgeführt werden.
- 2) Labor:** Die Nierenfunktion, vor allem der Kreatininwert wird überprüft, da die Nierenarterienstenose eine Niereninsuffizienz oder ischämische Nephropathie verursachen kann. Des Weiteren sollte der Kaliumwert überprüft werden, da ein erniedrigtes Kalium Hinweis auf einen sekundären Hyperaldosteronismus sein kann (10).
- 3) Duplexsonographie:** Mit dieser nichtinvasiven Methode kann eine Nierenarterienstenose mit einer Sensitivität von 60 bis über 90% identifiziert und in Schweregrade eingeteilt werden. Ostiale Stenosen sowie Stenosen einer Transplantatnierenarterie werden dabei besser diagnostiziert. Die Duplexsonographie dient zudem der Darstellung der Flusscharakteristika der Nierenarterie. Vorteile dieser Methode sind geringe Kosten sowie fehlende Strahlenexposition (11, 62).
- 4) Intraarterielle renale Angiographie in DSA (digitale Subtraktionsangiographie):** Ist trotz Verbesserung nicht invasiver Methoden

der Goldstandard in der Diagnostik der Nierenarterienstenose (9), vor allem bei vorausgegangener unklarer nicht invasiver Diagnostik und wenn eine Intervention wahrscheinlich durchgeführt werden soll. Es ist das einzige Verfahren, welches zuverlässig auch Segment- und Subsegmentarterien darstellt.

**5) Magnetresonanz- Angiographie:** Bei diesem Verfahren ist eine gute Beurteilung der proximalen Gefäßabschnitte möglich. Die Sensitivität eine Nierenarterienstenose zu identifizieren liegt bei 83-100%, die Spezifität bei 92-97%. Gadolinium-Chelate dienen hierbei als Kontrastmittel der Wahl, da das Risiko einer Kontrastmittelneuropathie gering ist (11). Allerdings ist bei Verwendung der meisten Gadolinium Verbindungen bei einer Einschränkung der Nierenfunktion das Risiko des Patienten erhöht, eine Nephrogene systemische Sklerose zu entwickeln (Literatur). In einer Studie von Sam et al kam es bei Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz und Kreatininerhöhung in 3,5 % zu einem akuten Nierenversagens. Bei Patienten mit normwertigen Serumkreatinin kam es in keinem Fall zu einer Nierenschädigung nach Gadoliniumapplikation (64). Die MRT ist allerdings nicht uneingeschränkt einsetzbar, da Patienten mit Metallimplantaten, wie z.B. Herzschrittmachern ausgeschlossen werden müssen (1). Auch der alternative Einsatz von Magnetresonanz-Angiographie ohne Kontrastgabe wird derzeit untersucht. Khoo et al ermittelte in einer retrospektiven vergleichenden Studie in der 149 Nierenarterien untersucht wurden eine Sensitivität von 72,8% sowie eine Spezifität von 97,8% für die Magnetresonanz-Angiographie ohne Kontrastmitteleinsatz (63).

In einer Studie von Bolduc et al hat die Magnetresonanz- Angiographie mit Kontrastmittel insgesamt eine höhere Sensitivität als die Duplexsonographie, Nachteile sind jedoch die höheren Kosten der Angiographie (57).

**6) Spiral-Computertomographie-Angiographie:** Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode ist bei MDCT > 16 Zeilen vergleichbar mit der Magnetresonanz-Angiographie. Die CT ist jedoch mit einer Strahlenexposition verbunden, ferner besteht die Gefahr einer Kontrastmittelneuropathie (11).

- 7) Ultrasonographic resistens index (RI):** Die Messung des Resistens Index könnte dadurch die Entscheidung für oder gegen eine interventionelle Therapie erleichtern. Es bleibt abzuwarten ob dieses Verfahren reproduzierbar ist und sich gut außerhalb der Forschungszentren anwenden lässt (11).
- 8) Renale Szintigraphie:** Mit dieser Methode kann man die Nierenfunktion überprüfen, indem man die glomeruläre Filtrationsrate misst. Die Relevanz einer Nierenarterienstenose kann mit der Captopril-Szintigraphie überprüft werden. Eklöf et al evaluierte in einer Studie mit 58 Patienten die verschiedenen Verfahren zur Diagnosesicherung einer Nierenarterienstenose. Bei der Captopril Szintigraphie konnte eine Nierenarterienstenose mit einer Sensitivität von 52% und einer Spezifität von 63% diagnostiziert werden (65). Nachteil der Captopril-Szintigraphie ist die eingeschränkte Aussagekraft bei antihypertensiver Therapie mit einem in das Renin-Angiotensin-System eingreifenden Pharmakon. Aufgrund dessen und der im Vergleich zu den anderen Methoden geringeren Sensitivität und Spezifität wird die Szintigraphie nur noch sehr selten durchgeführt und wird auch in der oben genannten Studie nicht empfohlen (65).

## 2.5.2 Therapieoptionen

Patienten mit einer Nierenarterienstenose müssen interdisziplinär betreut werden. Die Radiologen erleichtern die Diagnosestellung und führen in der Regel die perkutane transluminale Angioplastie durch. Die Ärzte der Inneren Medizin sorgen für eine optimale Blutdruckeinstellung und für die Therapie der anderen modifizierbaren Risikofaktoren, wie z.B. dem Diabetes mellitus. Falls Nikotinabusus besteht sollte dieser eingestellt werden, da die atherosklerotische Entstehung einer Nierenarterienstenose dadurch getriggert wird (52).

Prinzipiell muss man zwei verschiedene Herangehensweisen unterscheiden, zum einen die interventionelle Therapie, die in der Regel aus Angioplastie und Stentimplantation besteht und die nicht interventionelle Therapie, bei der der Blutdruck mit alleiniger medikamentöser Therapie behandelt wird. Laut Radermacher besteht eine generelle Übereinkunft, dass Stenosen unter 50% weder zu einer Nierenfunktionseinschränkung noch zu einer Blutdruckerhöhung führen und daher nicht interventionell behandelt

werden sollten. Stenosen von 65-80% dagegen werden als hämodynamisch relevant angesehen und deswegen in der Regel auch interventionell therapiert (2). Aber auch dabei ist zu beachten, dass eine rein interventionelle Therapie nur sehr selten Erfolg hat. Randomisierte kontrollierte Studien, die die medikamentöse Therapie mit der Angioplastie vergleichen, haben ergeben, dass es bei vielen Patienten nur zu einer moderaten Verbesserung von Blutdruck und Medikamentenzahl nach dem Eingriff kommt (3).

### **Medikamentöse Therapie**

- **Antihypertonika:** Die sekundäre Hypertonie aufgrund einer Nierenarterienstenose ist häufig schwer medikamentös zu beeinflussen und bedarf daher in vielen Fällen einer Mehrfachtherapie mit Antihypertonika (9,11). In der hier vorliegenden Studie erhielten die Patienten verschiedene Kombinationen aus  $\beta$ -Blockern, Calciumantagonisten, Schleifendiuretika, ACE-Hemmern, Thiaziddiuretika, Antisymptotonica, alfa-Blockern und AT2-Rezeptorantagonisten. McLaughlin beschreibt, dass in 90% der Fälle eine rein medikamentöse Therapie alleine den Blutdruck kontrollieren kann und kein interventionelles Vorgehen indiziert ist (3). Safian et al betont die Wichtigkeit einer medikamentösen Therapie bei jedem Patienten mit Nierenarterienstenose zur Limitation des Atheroskleroseprogresses. Aber bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer zusätzlichen renalen Dysfunktion, kann die zusätzlich durchgeführte perkutane Angioplastie die Nierenfunktion verbessern oder auch stabilisieren (42).
- **Statine:** Da die meisten Nierenarterienstenosen sich aufgrund von einer Atherosklerose entwickeln profitieren diese Patienten von einer Therapie mit Statinen, da der Cholesterinspiegel gesenkt wird und damit die Progredienz der Atherosklerose verlangsamt wird. Unabhängig von ihrem Cholesterinspiegel sollten demnach alle Patienten mit Statinen behandelt werden (11).

## Interventionelle Therapie

- **Perkutane renale Angioplastie:** Die für die renale Hypertonie als ursächlich anzusehende Stenose der Nierenarterie wird verbessert oder beseitigt. Es gilt herauszufinden, welche Patienten von dieser Therapie profitieren, da nicht bei allen Patienten das Problem der sekundären Hypertonie nach der Behandlung behoben ist. Radermacher beschreibt in seinem Artikel Responder und Nichtresponder (2). Retrospektive Studien haben laut seinem Artikel gezeigt, dass bei 20-46% der interventionell behandelten Patienten keine Verbesserung von Blutdruck oder Nierenfunktion zu erwarten ist. Ursachen für den fehlenden Therapieerfolg können zum einen eine bereits bestehende Nephrosklerose wegen des Hypertonus oder eine Diabetes bedingte Glomerulosklerose sein. Zudem birgt ein interventionelles Vorgehen immer Risiken. Bei der Angiographie bzw. Angioplastie sind dies Cholesterinembolien, Kontrastmitteltoxizität und Nierenversagen (2).
- **Operative Behandlung:** Diese Therapieform wird nur noch selten eingesetzt, z.B. wenn die perkutane transluminale Angioplastie nicht durchführbar ist oder versagt hat (1). Bei einer poststenotisch intakten Niere erfolgt dann meist eine Bypassoperation. Ist die Niere atrophisch und fast funktionslos wird eine Nephrektomie durchgeführt (1).

## 2.6 Fragestellung

In dieser klinischen Studie am Campus Benjamin Franklin wurden Daten von Patienten mit einer Nierenarterienstenose vor und nach der Angioplastie und Stenteinlage der Nierenarterie ausgewertet. Ziel der Studie ist es Aufschlüsse über die Effektivität dieser Methode zu erhalten sowie die Indikationsstellung zu spezifizieren.

Wie effektiv ist die Angioplastie bezogen auf die Reduktion von Blutdruck, Medikamenten und Kreatininkonzentration im Serum? Wie häufig kommt es nach Erfolgskriterien zu einem klinischen Erfolg bezüglich der Blutdruckreduktion und der Senkung des Kreatininwertes?

Gibt es positive Prädiktoren, wie zum Beispiel den Stenosegrad, für den Erfolg einer Angioplastie und könnten diese zu einer genaueren Indikationsstellung führen?

Entsprechen die Ergebnisse dieser Studie der aktuellen Studienlage im Vergleich mit ausgewählten ähnlichen Studien? Lassen sich Unterschiede finden?

## **3 Material und Methode**

### **3.1 Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit wird eine retrospektive Analyse der Patientendaten durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden 48 Patienten mit Nierenarterienstenose, die in der Radiologischen Klinik des Campus Benjamin Franklin im Zeitraum von 1998 bis Februar 2007 mittels Angioplastie behandelt wurden. Für die Auswertung wurden die Krankenakten im Zentralarchiv und in der Poliklinik der Charité Campus Benjamin Franklin analysiert. Erfasst und verglichen werden die Blutdruckwerte, Kreatininwerte und Medikamenteneinnahme der Patienten vor und nach dem Eingriff. Des Weiteren werden Langzeitverläufe der gleichen Parameter über die behandelnden Hausärzte erhoben.

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive klinische Längsschnittstudie, bei der die Daten der jeweiligen Patienten von sechs Zeitpunkten bzw. Zeitspannen ausgewertet werden. Neben den Werten direkt vor- und nach dem Eingriff werden außerdem Daten 2-6 Monate, 6-12 Monate, 1-2 Jahre und über 2 Jahre nach der Intervention ausgewertet. Ziel ist es, herauszufinden ob im Vergleich vor und nach Angioplastie, sowie im Langzeitverlauf ein Unterschied in Blutdruck, Kreatininkonzentration und Medikamenteneinnahme existiert.

Außerdem werden Frühkomplikationen des interventionellen Eingriffs (Nachblutung, Infektion, Kontrastmittelnebenwirkungen) erfasst und die allgemeinen Risikofaktoren der Patienten ausgewertet. Mit dem Wissen, welcher Risikofaktor der entscheidende ist, kann der Arzt zur Primärprävention seine Therapie an dieser Stelle intensivieren. Ferner

werden die Patienten in Untergruppen eingeteilt und diese Gruppen separat ausgewertet.

Die Ergebnisse dieser Studie werden in der Diskussion mit denen ausgewählter Veröffentlichungen verglichen. Es wird diskutiert welche Sachlagen aufgrund von unterschiedlichen Ergebnissen weiter untersucht und in zukünftigen Studien berücksichtigt werden müssen, und welche Erkenntnisse aus der Literatur bestätigt werden können.

## 3.2 Durchführung der Perkutanen Transluminale Angioplastie

1. **Zugang:** Zunächst wird in der Leiste eine Lokalanästhesie durchgeführt, da meist ein transfemorale Zugang verwendet wird. Nur in wenigen Fällen muss auf einen Zugang über die A. axillaris oder A. brachialis ausgewichen werden. Die Punktion der Arteria femoralis communis erfolgt knapp unterhalb des Leistenbandes. Der Zugang wird in Seldinger Technik angelegt und der Katheter in die Aorta abdominalis vorgeschoben.

### Seldinger Technik (7)

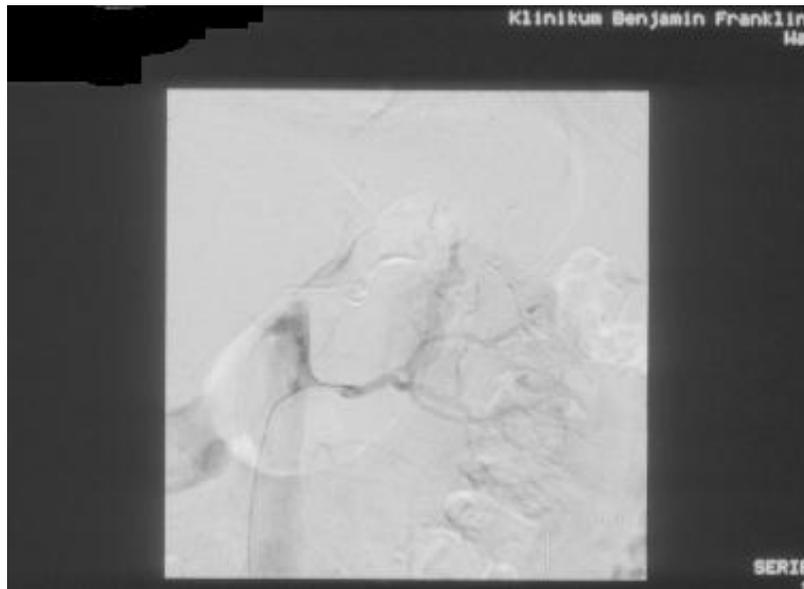
- Örtliche Betäubung, Palpation des Gefäßverlaufes;
  - Punktion mit einer Punktionsnadel in einem Winkel von ca. 45° zur Hautoberfläche in Richtung des Arterienpulses, bis der Puls von der Nadel übertragen wird;
  - Entfernung der Innennadel, die richtige intraluminale Lage wird durch einen pulsierenden Blutaustritt aus der Außenkanüle angezeigt;
  - Einführung eines Führungsdrahtes in die belassene Außenkanüle;
  - Entfernung der Außenkanüle unter manueller Kompression;
  - Einführung einer Gefäßschleuse über den Führungsdraht;
2. **Medikamentöse Begleittherapie:** Die Begleittherapie besteht aus intraarterieller Gabe von Heparin 5000 IE (19). Beim Auftreten von

Gefäßspasmen können zusätzlich spasmolytische Medikamente eingesetzt werden.

3. **Angiogramm der betroffenen Region:** Zur Darstellung der Gefäße und einer möglichen Stenose wird Jod-haltiges Kontrastmittel appliziert und eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt. Im Rahmen der Aortographie wird die Aorta abdominalis des Weiteren auch die Nierenarterien in ihrer Wandregelmäßigkeit und Größe des Lumens beurteilt. Mögliche atheromatöse Wandveränderungen sowie Kaliberschwankungen oder Stenosen der Gefäße werden somit erkannt und dokumentiert. Die Zahl der Nierenarterien wird dokumentiert.
4. **Rekanalisation:** Sondierung und Überwindung der Gefäßobstruktion mit einem Führungsdraht, anschließende Passage eines Ballonkatheters und Angioplastie.
5. **Angioplastie:** Die Ballondilatation der Verengung erfolgt mit einem Ballon, der dem Durchmesser des Gefäßes angepasst ist. Eine geringe Überdilatation des Gefäßdurchmessers ist möglich. Der Patient darf dabei keine starken Schmerzen haben, da dies ein Zeichen der Überdehnung ist (7). Der Ballon ist mit einem Kontrastmittel-Kochsalzgemisch gefüllt. Die Aufweitung der Nierenarterie kann mit oder ohne gleichzeitige Platzierung eines intravaskulären Stents erfolgen. Soll ein Stent eingebracht werden, so wird dieser vor der Intervention auf den Ballon aufgebracht. Häufig kommen die Stents auch schon vormontiert. Bei der Aufdehnung des Ballons wird dann nicht nur die Stenose sondern auch der maschenartige Stent aufgeweitet. Der Katheter mit dem Ballon kann nun wieder entfernt werden, nur der Stent verbleibt in dem Gefäß und stabilisiert das wiederhergestellte Lumen der Arterie. (siehe Abbildung 3, 4)
6. **Kontrollangiogramm:** Eine digitale Subtraktionsangiographie dient zur Erfolgskontrolle der Angioplastie. Eine Lumenerweiterung von mindestens 70-80% des regulären Gefäßdurchmessers wird angestrebt (7).

## Angioplastie einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose

a)



b)



Abbildung 3: DSA Aufnahmen während der interventionellen Therapie einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose. In Abbildung a) wurde die Stenose der Nierenarterie bereits sondiert und zur Darstellung der Gefäße wurde Kontrastmittel appliziert. Abbildung b) zeigt die mit Kontrastmittel dargestellte Nierenarterie nach Versorgung mit einem 7mm durchmessenden und 17mm langen ballonexpandierbaren Stent. Es zeigt sich keine Reststenose.

## Angioplastie einer Transplantatnierenarterienstenose

a)



b)



Abbildung 4: DSA Aufnahmen während der komplikationslosen interventionellen Therapie einer Transplantatnierenarterienstenose. In Abbildung a) wurde die Stenose der Nierenarterie bereits sondiert und zur Darstellung der Gefäße wurde Kontrastmittel appliziert. Abbildung b) zeigt die mit Kontrastmittel dargestellte Transplantatnierenarterie nach Versorgung mit einem Stent. Es zeigt sich keine Reststenose.

### 3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt über das Zentralarchiv der Charité Campus Benjamin Franklin. Die Daten gliedern sich wie folgt:

#### Personenbezogene Daten:

- Alter zum Zeitpunkt der Angioplastie und Geschlecht des Patienten
- Daten zu den Nierenarterienstenosen: Ätiologie und Lokalisation der Nierenarterienstenose sowie Einteilung der Stenosegrade in mittelgradig (50-75%), hochgradig (76-90%) und subtotal (>90%)
- Vorhandensein von Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Nikotinabusus, etc.)
- Vorhandensein bzw. Ausprägung von atherosklerotischen Begleiterkrankungen

#### Interventionsbezogene Daten:

- Datum der Intervention und Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Intervention
- Blutdruckwerte, Kreatininwerte prä- bzw. postinterventionell und im Verlauf
- Anzahl der den Blutdruck regulierenden Medikamente prä- bzw. postinterventionell und im Verlauf
- Art der Intervention und verwendete Materialien
- Komplikationen nach der Intervention

#### 3.3.1 Blutdruck

Die prä- und postinterventionellen Daten werden den Patientenkurven des stationären Aufenthaltes entnommen. In der Regel wird der Blutdruck bei Patienten mit einem schlecht einstellbaren Blutdruck, sowie bei den Patienten dieser Studie, drei Mal täglich gemessen. Für den präinterventionellen Wert wird aus allen Messungen maximal fünf Tage bis einen Tag vor der Intervention der Durchschnitt errechnet. Der postinterventionelle Wert ergibt sich aus dem Durchschnitt aller Messungen einen bis maximal fünf Tage nach der Intervention. Je nach stationärer Aufenthaltsdauer werden daher so viele Messungen wie möglich gemittelt. An dem Tag der Durchführung der Angioplastie werden keine Daten bezüglich des Blutdrucks erhoben, da diese durch Stress und Medikation während des Eingriffs beeinflusst sind.

Die Blutdruckwerte zur Verlaufbeobachtung können zum Teil den Poliklinikakten entnommen werden. Da nicht alle Patienten dort weiterbehandelt werden, erfolgt die

Datenerhebung des Weiteren über die Hausärzte. Es werden hierfür Einzelmessungen sowie Langzeitblutdruckmessungen für 2-6 Monate, 6-12 Monate, 1-2 Jahre sowie über 2 Jahre postinterventionell, herangezogen. Stehen für einen Zeitraum mehrere Messungen zur Verfügung wird der Durchschnitt errechnet.

### **3.3.2 Serumkreatinin**

Die Serumkreatininbestimmung gehört zu der obligatorischen Diagnostik der Nierenarterienstenose und ist daher in den Patientenakten des stationären Aufenthalts der Patienten zu finden. Die Bestimmung der prä- und postinterventionellen Werte sowie der Verlaufswerte erfolgt wie bei der Bestimmung der jeweiligen Blutdruckwerte.

### **3.3.3 Medikation**

Es werden nur die Medikamente ausgewertet die den Blutdruck beeinflussen, alle anderen werden nicht aufgelistet. Die Medikation wird wie auch bei Blutdruck und Kreatininwert vor und in verschiedenen Zeitspannen nach dem Eingriff ausgewertet. Die Blutdruck senkenden Präparate werden nach ihren Wirkstoffklassen untergliedert. Es gilt herauszufinden ob durch die Angioplastie die Medikation zur Regulierung des Blutdrucks gesenkt werden kann. Dazu wird zum einen die Dosierung der jeweiligen Medikamente, zum anderen die Medikamentenanzahl in den verschiedenen Zeitspannen verglichen.

### **3.3.4 Risikofaktoren**

Da in dieser klinischen Studie über 90% eine Nierenarterienstenose aufgrund von Atherosklerose haben, bezieht sich die Auswertung vor allem auf die Risikofaktoren, die zu einer Atherosklerose führen. Die aufgelisteten Diagnosen in den Arztbriefen werden daher nach Vorhandensein von folgenden Risikofaktoren geprüft:

- Hypertonus
- Diabetes mellitus
- Adipositas und Lipidstoffwechselstörungen
- Andere atherosklerotische Erkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung, die periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie ein Zustand nach Herzinfarkt oder Apoplex und die generalisierte Atherosklerose
- Nikotinabusus

### 3.4 Erfolgskriterien

Spies et al verfasste 1990 die Richtlinien für perkutane transluminale Angioplastie und die in ihnen enthaltenen Erfolgskriterien für die renale Angioplastie, nach der sich immer noch viele Studien richten (25).

#### Blutdruck

1. *Heilung*: Die sekundäre Hypertonie gilt als geheilt, wenn der diastolische Blutdruck ohne medikamentöse antihypertensive Therapie postinterventionell unter 90 mmHg ist.
2. *Verbesserung*: Die renovaskuläre Hypertonie gilt als gebessert, wenn der diastolische Blutdruck unter 90 mmHg ist, bei gleich bleibender oder reduzierter antihypertensiver Therapie. Eine Verbesserung ist auch ein diastolischer zwischen 90 bis 110 mmHg, wenn dies einer postinterventionellen Senkung des diastolischen Blutdrucks um mindestens 15 mmHg entspricht und die medikamentöse antihypertensive Therapie gleich geblieben ist oder gesenkt werden konnte.
3. *Klinischer Erfolg*: Eine Heilung sowie auch eine Verbesserung der renovaskulären Hypertonie ist als ein klinischer Erfolg zu werten.

#### Kreatinin

1. *Klinischer Erfolg*: Eine postinterventionelle Senkung des Kreatininwertes in den Normbereich sowie auch eine Reduzierung des Kreatininwertes um 20% im Vergleich zu präinterventionell ist als klinischer Erfolg im Hinblick auf die Nephropathie zu werten.

Neben dem klinischen Erfolg wird eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Kreatininwertes von weniger als 20% als unverändert gewertet. Eine Verschlechterung von über 20% des Ausgangswertes wird als Misserfolg gewertet.

### 3.5 Einteilung der Patienten in Untergruppen

Die Einteilung der Patienten in bestimmte Gruppen erfolgt zu Erfassung des Einflusses bestimmter Merkmale auf den Therapieerfolg. Diese Einteilung dient der Erfassung von möglichen positiven oder negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg, die bei der Indikationsstellung für eine interventionelle Therapie berücksichtigt werden könnten.

- **Risikofaktoren:** Der Einfluss der Risikofaktoren auf den Therapieerfolg wird ausgewertet indem Patienten mit den Merkmalen Diabetes, Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankheit und koronare Herzkrankheit verglichen werden.
- **Stenosegrade:** Es wird der Einfluss des Stenosegrades auf den Therapieerfolg mittels Vergleich der Patienten mit mittelgradiger, hochgradiger sowie subtotaler Stenose untersucht.
- **Ätiologie der Nierenarterienstenose:** Es wird der Therapieerfolg der Patienten mit einer Fibromuskulären Dysplasie mit den Patienten, die eine atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose haben verglichen.
- **Anatomische oder funktionelle Einzelniere:** Es erfolgt die Auswertung des Therapieerfolges der Patienten mit einer einseitigen Schrumpfniere, mit einem Zustand nach einseitiger Nephrektomie und der Patienten mit einer Transplantatnierenarterienstenose.
- **Uni- oder bilaterale atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose:** Es wird der Therapieerfolg der Patienten mit uni- und bilataraler atheroslerotisch bedingte Nierenarterienstenose verglichen.

### 3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit Tabellen und Diagrammen von Microsoft Excel und über statistische Testungen. Angewandt werden der Wilcoxon Test und der Kraskal-Wallis Test. Ein p-Wert von  $<0,05$  wird hierbei als signifikant angesehen.

#### **Daten zu den Patienten**

Die Auswertung der Patientendaten erfolgt über prozentuale Angaben und deskriptiver Statistik unter anderem mit Angaben zu Median, Standartabweichung und Konfidenzintervall. Des Weiteren erfolgt eine anschauliche Darstellung der Daten durch Diagramme.

#### **Daten zu den Nierenarterienstenosen**

Die Daten zu den Nierenarterienstenosen werden durch prozentuale Angaben und Diagrammen zu der Ätiologie, Lokalisation, Schweregrad und zu gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren ausgewertet.

### ***Daten zu der Intervention***

Ausgewertet werden außerdem Daten zu der interventionellen Angioplastie. Die Anzahl der durchgeführten Angioplastien in den jeweiligen Jahren sowie die Art der Intervention und Komplikationen der Methode werden prozentual sowie in ganzen Zahlen aufgeführt.

### ***Daten zu den Blutdruckwerten***

Die Darstellung der Veränderung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte präinterventionell zu postinterventionell erfolgt mittels Boxplots und damit durch Darstellung der Mediane. Die Prüfung der statistischen Signifikanz der Werte erfolgt durch den Wilcoxon Test. Außerdem werden die Mittelwerte anschaulich in einem Diagramm dargestellt.

Die Langzeitergebnisse der Blutdruckwerte werden ebenfalls mittels Boxplots dargestellt und anschließend mit dem Wilcoxon Test auf Signifikanz geprüft. Anhand der Erfolgskriterien werden die Blutdruckwerte als Maß für den klinischen Erfolg ausgewertet. Dies erfolgt in ganzen Zahlen und prozentual.

### ***Daten zu den Kreatininwerten***

Die Auswertung der Kreatininwerte erfolgt entsprechend der Auswertung der Blutdruckwerte.

### ***Daten zu der antihypertensiven Medikation***

Die Auswertung der antihypertensiven Medikation erfolgt prozentual, in ganzen Zahlen und mittels Diagrammen. Ausgewertet wird hinsichtlich der verschiedenen verwendeten Substanzklassen, der Anzahl der eingenommenen Antihypertensivaklassen sowie der Änderung der Dosis jeweils prä- und postinterventionell sowie im Verlauf.

### ***Daten zu den Untergruppen***

Es erfolgt eine Auswertung in ganzen Zahlen, prozentual nach den klinischen Erfolgskriterien, mittels Diagrammen sowie mit dem Kruskal-Wallis Test.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Im Zeitraum von 1998 bis Februar 2007 werden im Campus Benjamin Franklin 48 Patienten mit einer Nierenarterienstenose interventionell behandelt. Es wird jeweils die Angioplastie einer Nierenarterie durchgeführt und zum größeren Teil gleichzeitig mit einem Stent versorgt.

Es werden 14 Frauen und 34 Männer behandelt (Abbildung 5 ).

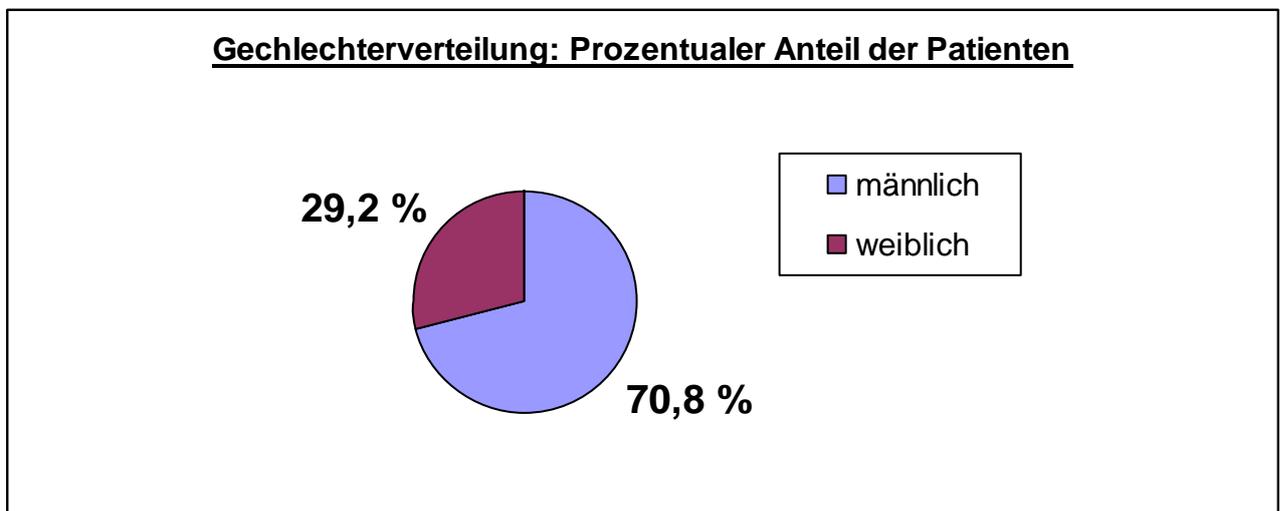


Abbildung 5: Darstellung der Geschlechterverteilung der Patienten

Die folgende Tabelle enthält die statistische Auswertung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Intervention (Tabelle 3). Zum einen sind die gesamten Patienten aufgeführt, zum anderen nur die männlichen bzw. weiblichen Patienten.

Tabelle 3: Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs mit deskriptiver Statistik

	Patientenzahl	Fehlend	Mittelwert	Standardabweichung	25%
Gesamt	48	0	63,7	10,6	59
Männer	34	0	64,6	9,6	60
Frauen	14	0	61,6	12,8	49
	Spanne	Max	Min	Median	75%
Gesamt	46	85	39	66	70
Männer	41	85	44	66	68
Frauen	38	77	39	66	71

Die männlichen Patienten sind zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich drei Jahre älter als die weiblichen Patienten. Die jüngste Patientin ist eine 39 Jahre alte Frau, der älteste Patient ein 85 Jahre alter Mann.

Die Patienten werden in fünf Altersgruppen eingeteilt um eine Aussage über die Häufigkeitsverteilungen der Altersgruppen zu machen. Eingeteilt wird in Patienten unter 50 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre und 80 Jahre alten Patienten oder älteren. Des Weiteren sind die weiblichen, männlichen sowie die gesamten Patienten separat aufgeführt. Die folgende Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Altersgruppen ( Abbildung 6).

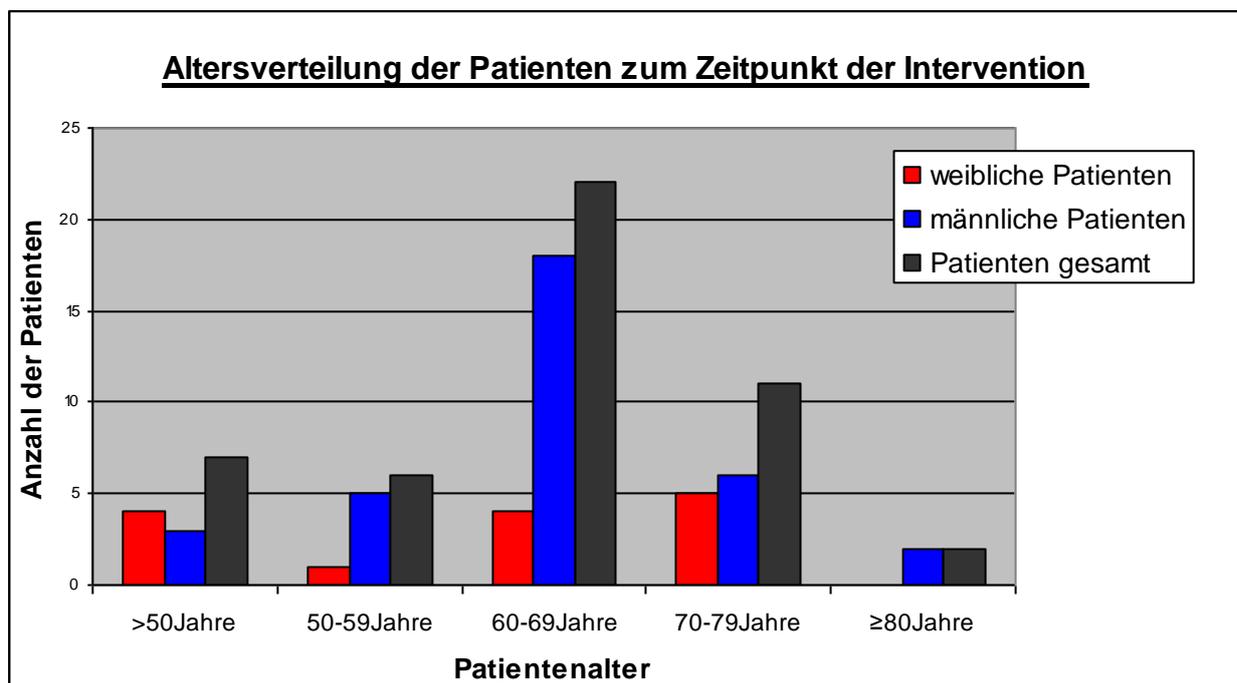


Abbildung 6: Altersverteilung der männlichen, weiblichen sowie der gesamten Patienten durch Einteilung in fünf Altersgruppen

Betrachtet man die gesamten Patienten so fällt ein Häufigkeitsgipfel in einem Alter von 60-69 Jahren auf. Dieser ist bedingt durch einen Häufigkeitsgipfel der männlichen Patienten in dieser Altersgruppe. Betrachtet man nur die weiblichen Patienten erkennt man keinen solchen Gipfel. Die Verteilung der weiblichen Patienten schwankt von null bis fünf Patienten pro Altersgruppe geringer als die der männlichen mit zwei bis 18 Patienten pro Gruppe.

## 4.2 Daten zu den Nierenarterienstenosen

### 4.2.1 Ätiologie der Nierenarterienstenosen

Von den vielen möglichen Ursachen einer Nierenarterienstenose finden sich bei den betrachteten Patienten die Atherosklerose bei 44 Patienten, die Fibromuskuläre Dysplasie bei zwei Patienten sowie die Transplantatnierenarterienstenose bei zwei Patienten. Abbildung 7 zeigt die prozentuale Verteilung der Ätiologien.

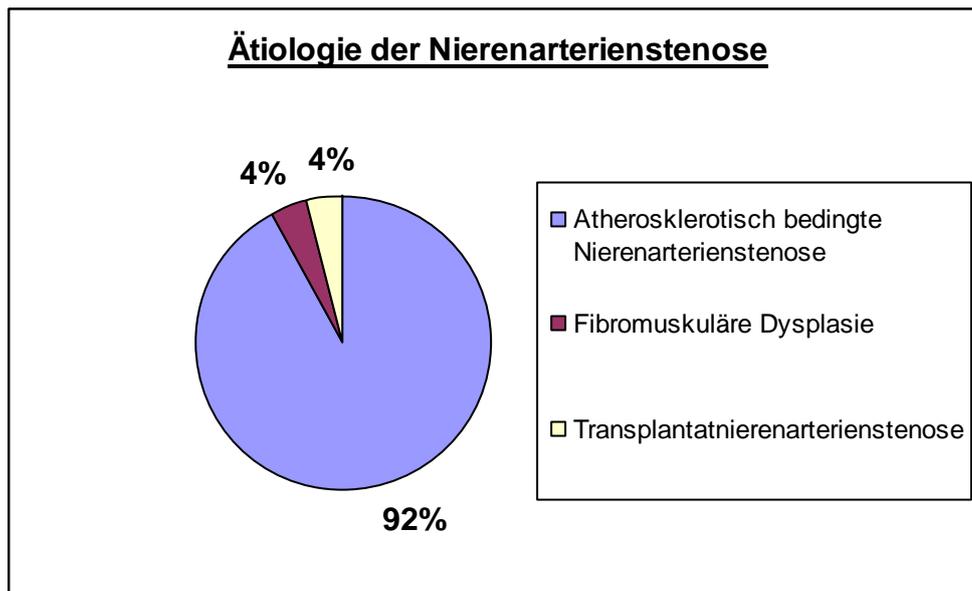


Abbildung 7: Ätiologie der Nierenarterienstenose, Angaben in Prozent der Patienten (n=48)

### 4.2.2 Risikofaktoren für eine atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose

Die Patientendaten werden hinsichtlich der häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose ausgewertet, da dies die weitaus häufigste Ursache für eine Nierenarterienstenose ist. In Abbildung 8 sind diese Risikofaktoren prozentual dargestellt.

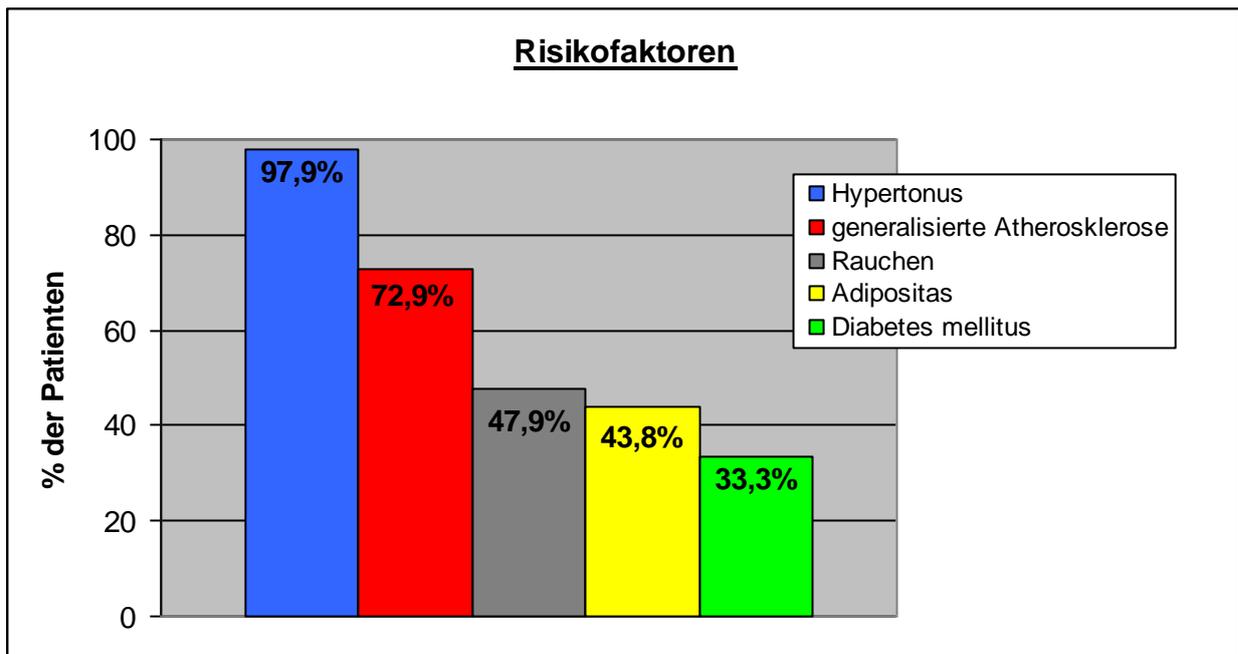


Abbildung 8: Risikofaktoren für die Entstehung einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose

Es ist anzunehmen, dass der Risikofaktor Hypertonus bei diesem Patientengut annähernd 100% ist durch die Entstehung einer sekundären Hypertonie aufgrund der Nierenarterienstenose. Hypertonie ist allerdings ebenso ein Risikofaktor für die Progredienz einer Nierenarterienstenose, wie in dem Circulus vitiosus in der Einleitung beschrieben ist und wird deswegen weiterhin aufgeführt.

Die Betrachtung der weiteren Risikofaktoren ergibt bei den ausgewerteten Patienten ebenfalls hohe Prozentsätze. Eine generalisierte Atherosklerose, Rauchen, Adipositas sowie Diabetes mellitus könnten somit auch für diese Patienten als Risikofaktoren für die Entstehung einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose gelten.

Die Koronare Herzkrankheit und die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Patienten mit einer Nierenarterienstenose stehen für die generalisierte Atherosklerose als Grunderkrankung. In der folgenden Abbildung sind diese prozentual für die untersuchten Patienten ausgewertet (Abbildung 9).

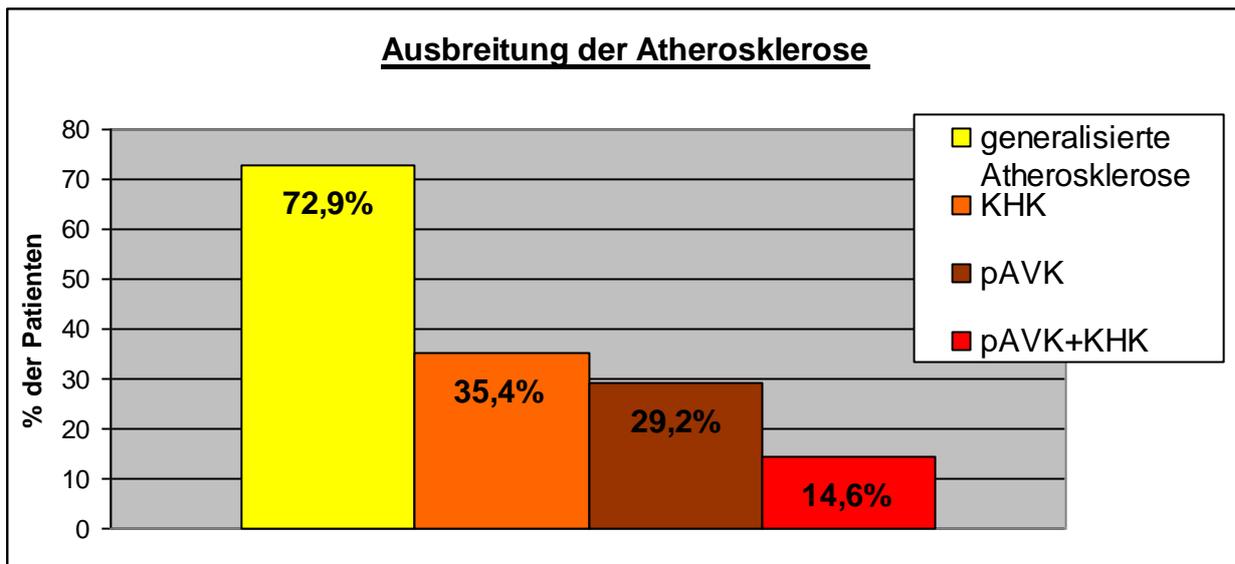


Abbildung 9: Ausbreitung der Atherosklerose in Prozent der Patienten ( KHK= Koronare Herzkrankheit; pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit)

Es besteht außerdem bei neun Patienten (18,8%) ein Zustand nach Herzinfarkt und bei fünf Patienten (10,4%) ein Zustand nach Apoplex.

Die zwei Patienten, die eine Nierenarterienstenose aufgrund einer Fibromuskulären Dysplasie haben zeigen erwartungsgemäß keine generalisierte Atherosklerose. Beide haben einen Hypertonus und sind Raucher. Das Rauchen ist der einzige mögliche Risikofaktor für die Fibromuskuläre Dsyplasie, der in der Literatur beschrieben ist (9).

#### **4.2.3 Lokalisation der Nierenarterienstenose**

Die rechte und die linke Nierenarterie sind bei dieser Patientengruppe gleich häufig betroffen. Jeweils 24 Patienten (50%) haben eine Stenose der linken bzw. der rechten Nierenarterie. Eine typische Lokalisation für eine atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose ist der Abgang der Nierenarterie aus der Aorta, dies wurde bei 18 (37,5%) Patienten beschrieben.

In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten mit einer Fibromuskulären Dysplasie häufiger den Befall der rechten als der linken Nierenarterie haben (11). Die zwei Patienten dieser Studie, die an einer Fibromuskulären Dysplasie leiden haben ebenfalls eine rechtsseitige Nierenarterienstenose.

#### 4.2.4 Stenosegrade

Zur Beantwortung der Frage ab welchem Stenosegrad eine interventionelle Therapie sinnvoll ist, werden die Nierenarterienstenosen in drei Grade eingeteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der Nierenarterienstenosen in drei Schweregrade

Gruppeneinteilung	Lumeneinengung in Prozent	Anzahl der Patienten bei n=43 (Prozent)
mittelgradige Stenose	50-75%	19 (44,1%)
hochgradige Stenose	76-90%	18 (41,9%)
subtotale Stenose	>90%	6 (14%)

Der Grad der Lumeneinengung konnte durch Dokumentation in den Akten und durch Sichtung der Bildmaterialien bei 43 Patienten ausgewertet werden. Eine mittelgradige Stenose wird mit 44,1% am häufigsten interventionell behandelt. Die Angioplastie einer hochgradigen Stenose wird mit 41,9% ebenfalls häufig durchgeführt. Nur bei sechs Patienten (14%) fand sich präinterventionell eine subtotale Stenose.

#### 4.3 Intervention

Im Zeitraum von 1998 bis Februar 2007 werden im Campus Benjamin Franklin insgesamt 48 perkutane transluminale Angioplastien der Nierenarterienstenose durchgeführt. Abbildung 10 zeigt die Fallzahlen in den einzelnen Jahren.

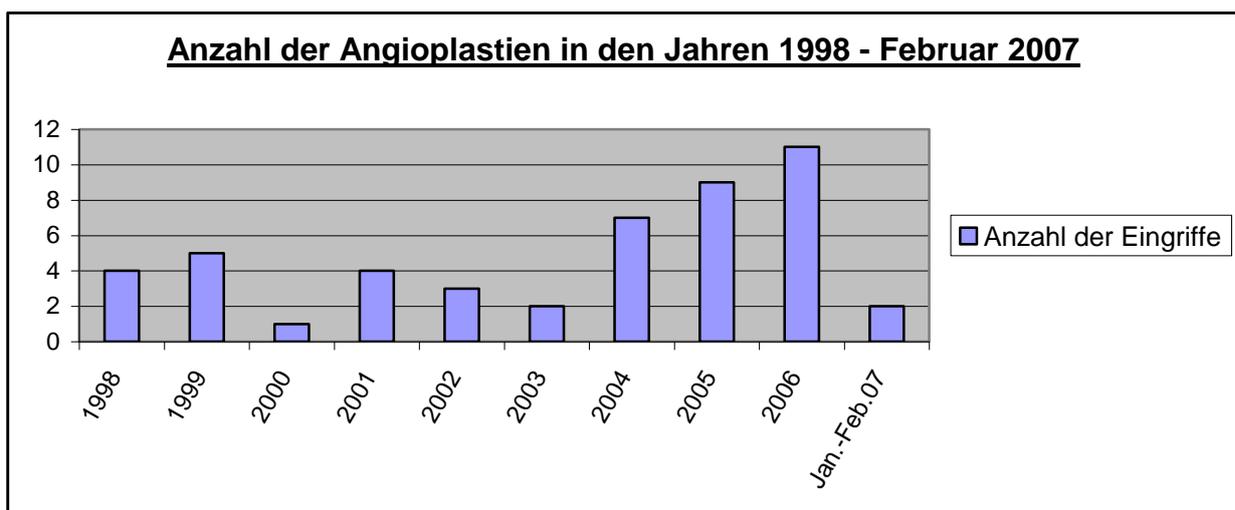


Abbildung 10: Anzahl der im Klinikum Benjamin Franklin durchgeführten Angioplastien, aufgelistet für die Jahre 1998 bis 2007

### 4.3.1 Art der Angioplastie

Es wurden insgesamt 37 Stents in 36 Nierenarterien eingesetzt, eine Nierenarterie wurde mit 2 Stents versorgt. Die alleinige Ballondilatation wurde in 10 Fällen durchgeführt (Tabelle 5). Bei zwei Patienten konnte die Stenose nicht sondiert werden.

*Tabelle 5: Art der Intervention*

<i>Intervention</i>	<i>Anzahl der Patienten bei n=46 (Prozent)</i>
Ballondilatation	10 (21,7%)
Ballondilatation und Stenteinlage	36 (78,3%)

In der Studie wurden Stents der Firma Cordis verwendet. In Gebrauch sind der Corinthian Stent sowie der Palmaz Genesis Stent. Die Stents sind erhältlich in unterschiedlicher Länge und mit unterschiedlichen Durchmessern. Die verwendeten Stents sind 15 - 32mm lang und haben einen Durchmesser von 5 - 8mm. Bei jeweils neun Patienten und damit am häufigsten haben die Stents eine Länge von 20mm und einen Durchmesser von 6mm.

### 4.3.2 Komplikationen

Die erfolgreich durchgeführten Angioplastien verliefen zu 91,3 % komplikationslos. Bei 42 von 46 Patienten sind demnach keinerlei Komplikationen aufgetreten. Die aufgetretenen Komplikationen reichen von Hämatomen an der Punktionsstelle (3 Patienten) ohne Folgeschäden bis zu schweren Funktionseinbußen der Niere bei subkapsulärem Nierenhämatom (1 Patient). Bei einem Patienten dislozierte der Stent ca. 2 cm nach proximal der Stenose und wurde im Anschluss durch erneute Inflation eines Ballons in dem Stent in die A. iliaca externa geführt und dort implantiert. Bei zwei Patienten erfolgte keine Angioplastie, da die Stenose jeweils nicht passiert werden konnte. Von diesen beiden Patienten erfolgt keine Auswertung der Komplikationen, der Blutdruck- sowie Kreatininwerte prä- und postinterventionell sowie im Verlauf. In der folgenden Tabelle erfolgt die prozentuale Auswertung der Komplikationen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Auflistung aller aufgetretenen Komplikationen mit Anzahl der Patienten und Prozent aller Patienten (Doppelnennungen sind möglich)

Komplikationen	Anzahl der Patienten bei n=46 (Prozent)
Gesamt	4 (8,7%)
Blutungen gesamt davon:	3 (6,3%)
Hämatom	2 (4,2%)
kreislaufwirksame Blutungen	1 (2,1%)
Dislozierung des Stents	1 (2,1%)
Schwere Funktionseinschränkung der Niere /subkapsuläres Nierenhämatom	1 (2,1%)
Abzess der rechten Leiste (Punktionsstelle)	1 (2,1%)

## 4.4 Auswertung der Blutdruckwerte

### 4.4.1 Blutdruckwerte prä- und postinterventionell

Der Vergleich der Blutdruckwerte vor und nach der Intervention zeigt den unmittelbaren Effekt der Behandlung.

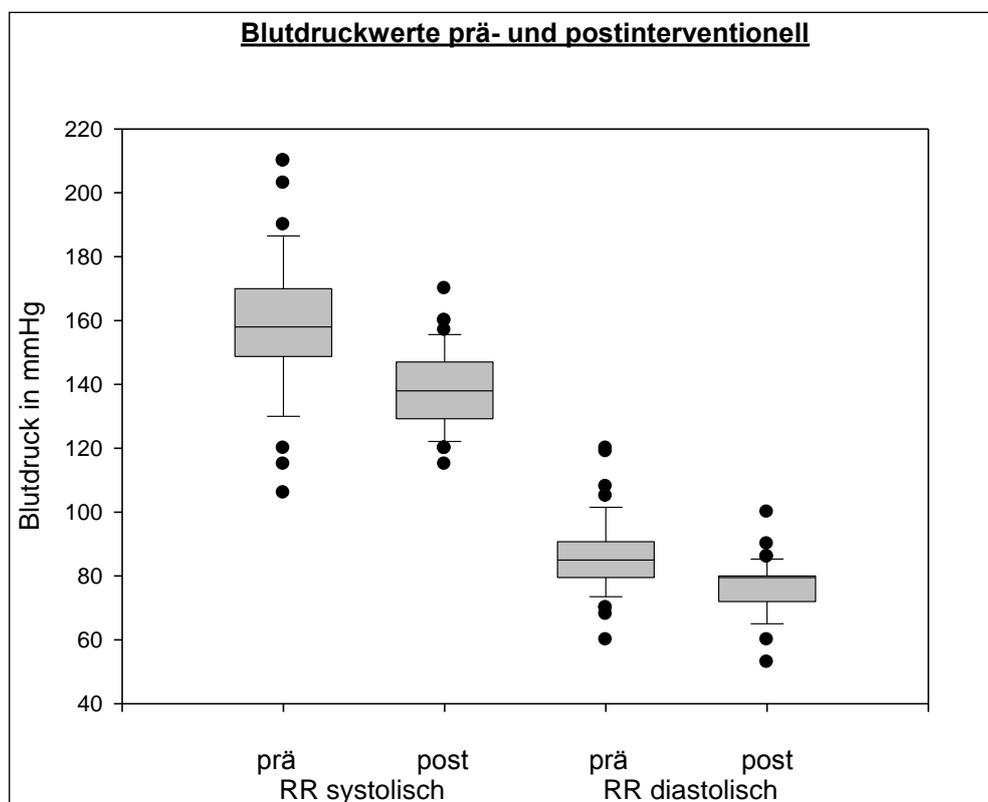


Abbildung 11: Boxplots zu den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten prä- und postinterventionell (RR=Blutdruck)

Die Darstellung der Blutdruckwerte mittels Boxplots zeigt eine Abnahme des systolischen und des diastolischen Wertes im Median (Abbildung 11). Die Überprüfung ob diese Verbesserung statistisch signifikant ist erfolgt mit dem Wilcoxon Test (Tabelle 7).

*Tabelle 7: Wilcoxon Test zu den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten prä- und postinterventionell*

**Wilcoxon Test**

<b>Systolischer Blutdruck</b>	N	Missing	Median	25%	75%
Präinterventionell	48	2	158	150	170
Postinterventionell	48	2	138	130	146
W= -814,000 T+ = 66,000 T-= -880,000 (P = <0,001)					

<b>Diastolischer Blutdruck</b>	N	Missing	Median	25%	75%
Präinterventionell	48	2	85	80	90
Postinterventionell	48	2	79,5	72	80
W= -783,000 T+ = 103,500 T-= -886,500 (P = <0,001)					

Der durch die Intervention aufgetretene Unterschied der systolischen und der diastolischen Blutdruckwerte ist größer als er per Zufall wäre. Bei einem p-Wert von <0,001 bei den systolischen und bei den diastolischen Werte besteht ein statistisch signifikanter Unterschied. Demnach haben sich die systolischen und die diastolischen Blutdruckwerte nach der Intervention im Vergleich zu davor signifikant verbessert. Die mittlere Verbesserung der Blutdruckwerte in mmHg ist systolisch wie auch diastolisch ebenfalls in einem deutlich positiven Bereich (Abbildung 12).

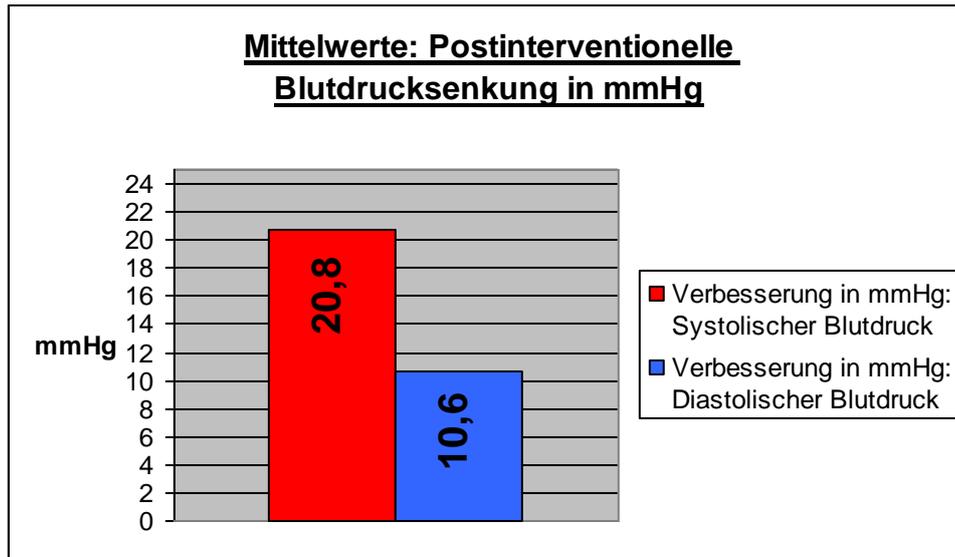


Abbildung 12: Balkendiagramm zu den Mittelwerten der Verbesserung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in mmHg

#### 4.4.2 Blutdruckwerte im Langzeitverlauf

Blutdruckwerte im Langzeitverlauf konnten bei 24 der 48 Patienten erhoben werden. Von den Zeitspannen zwei bis 12 Monate, ein bis zwei Jahre sowie über zwei Jahre wurden pro Patient ein bis drei Verlaufswerte erhoben.

Zunächst erfolgt die Auswertung mittels Boxplots zu allen Daten des Langzeitverlaufs (Abbildung 13,14).

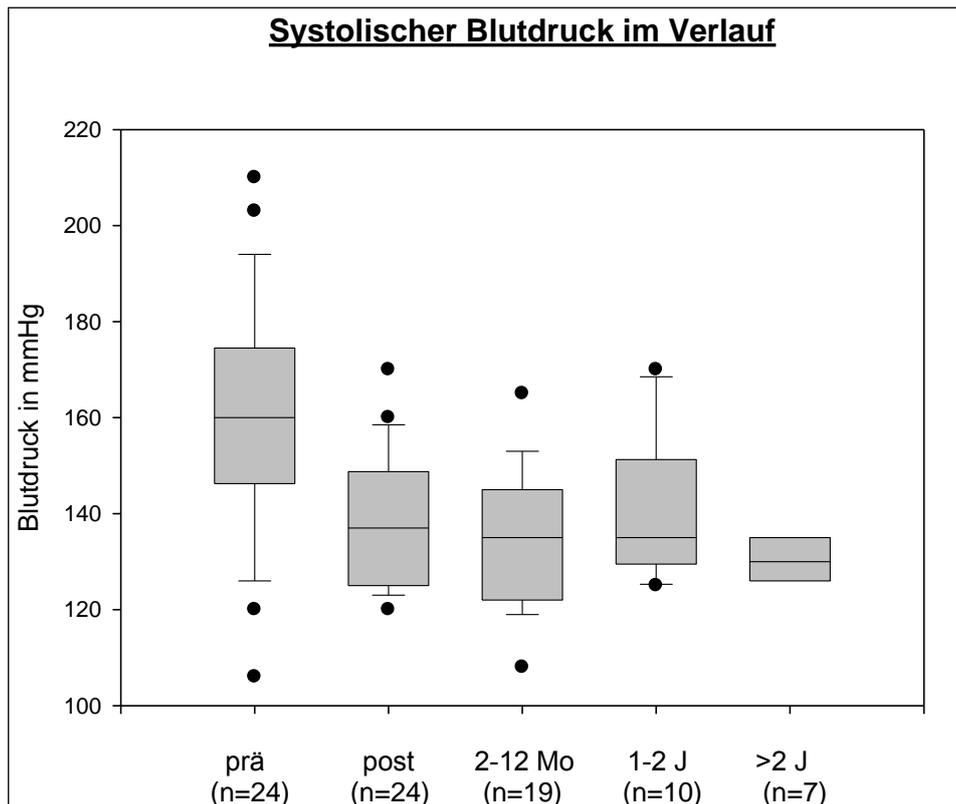


Abbildung 13: Boxplots zu den Langzeitverläufen des systolischen Blutdrucks (prä=präinterventionell, post=postinterventionell, Mo=Monate, J=Jahre, n=Fallzahl)

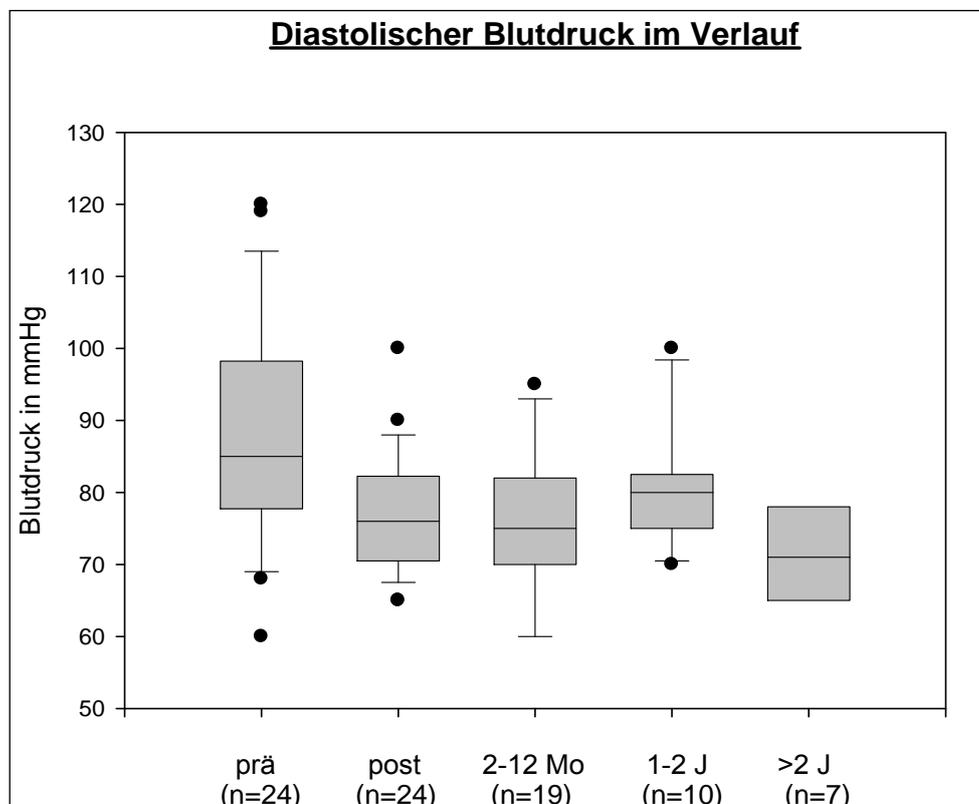


Abbildung 14: Boxplots zu den Langzeitverläufen des diastolischen Blutdrucks (prä=präinterventionell, post=postinterventionell, Mo=Monate, J=Jahre, n=Fallzahl)

Betrachtet man die Mediane der dargestellten Boxplots so erkennt man eine deutliche Reduktion des Blutdrucks postinterventionell im Vergleich zu präinterventionell, wie schon in 3.4.1 beschrieben. Die Mediane der Langzeitverläufe befinden sich alle in einer Schwankungsbreite von nicht einmal 10 mmHg im Vergleich zu den postinterventionell erhobenen Werten. Nur der Langzeitverlauf der diastolischen Werte steigt bei der Gruppe ein bis zwei Jahre nach der Intervention im Vergleich zu postinterventionell, erreicht aber nicht das präinterventionelle Niveau.

Die Langzeitverläufe zwei bis 12 Monate, ein bis zwei Jahre und über zwei Jahre nach der Intervention systolisch sowie auch diastolisch werden als nächstes auf die Signifikanz im Vergleich zu präinterventionell mittels des Wilcoxon Test geprüft (Tabelle 8). Die Langzeitergebnisse der Patienten werden dabei jeweils mit der gleichen Gruppe an Patienten präinterventionell verglichen.

*Tabelle 8: Wilcoxon Tests zu den Langzeitverläufen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte im Vergleich zu den präinterventionellen Blutdruckwerten der gleichen Patienten (N=Fallzahl)*

**Wilcoxon Test**

<b>Systolischer Blutdruck 2-12 Monate nach der Intervention</b>				
<i>Systolischer Blutdruck</i>	N	Median	25%	75%
präinterventionell	19	160	141,3	177,3
2-12 Monate postinterventionell	19	135	122,3	143,8
W= -169,000 T+ = 10,500 T- = -179,500 P(est.)= <0,001 <b>P(exact)= &lt;0,001</b>				
<b>Systolischer Blutdruck 1-2 Jahre nach der Intervention</b>				
<i>Systolischer Blutdruck</i>	N	Median	25%	75%
präinterventionell	10	162,5	155	178
1-2 Jahre postinterventionell	10	135	130	150
W= -45,000 T+ = 5,000 T- = -50,000 P(est.)= 0,025 <b>P(exact)= 0,020</b>				
<b>Systolischer Blutdruck über 2 Jahre nach der Intervention</b>				
<i>Systolischer Blutdruck</i>	N	Median	25%	75%
präinterventionell	7	165	152,5	177,3
über 2 Jahre postinterventionell	7	130	127	134,8
W= -28,000 T+ = 0,000 T- = -28,000 P(est.)= 0,022 <b>P(exact)= 0,016</b>				

<b>Diastolischer Blutdruck 2-12 Monate nach der Intervention</b>				
<i>Diastolischer Blutdruck</i>	N	Median	25%	75%
präinterventionell	19	85	77,8	98,3
2-12 Monate postinterventionell	19	75	70	81,5
W= -130,000 T+ = 20,500 T- = -150,500 P(est.)= 0,005 <b>P(exact)= 0,003</b>				
<b>Diastolischer Blutdruck 1-2 Jahre nach der Intervention</b>				
<i>Diastolischer Blutdruck</i>	N	Median	25%	75%
präinterventionell	10	87,5	80	100
1-2 Jahre postinterventionell	10	80	75	82
W= -30,000 T+ = 12,500 T- = -42,500 P(est.)= 0,139 <b>P(exact)= 0,131</b>				
<b>Diastolischer Blutdruck über 2 Jahre nach der Intervention</b>				
<i>Diastolischer Blutdruck</i>	N	Median	25%	75%
präinterventionell	7	90	85	101,3
über 2 Jahre postinterventionell	7	71	66,3	77,3
W= -28,000 T+ = 0,000 T- = -28,000 P(est.)= 0,022 <b>P(exact)= 0,016</b>				

Die Prüfung der Signifikanz der Langzeitergebnisse mit dem Wilcoxon Test ergibt nur für den diastolischen Wert ein bis zwei Jahre nach der Intervention mit  $p=0,131$  kein signifikantes Ergebnis. Alle systolischen Langzeitergebnisse sowie die diastolischen Ergebnisse für zwei bis 12 Monate postinterventionell und über zwei Jahre postinterventionell ergeben einen signifikanten p-Wert von  $<0,05$ . Der auf den Eingriff zurückzuführende Blutdruckunterschied präinterventionell zu einem halben bis über zwei Jahren postinterventionell ist in den meisten Fällen größer als er per Zufall wäre. Diese Werte sprechen für einen Langzeiteffekt der Therapie.

#### **4.4.3 Blutdruckwerte als Maß für den klinischen Erfolg der Intervention**

Die Auswertung des klinischen Erfolgs erfolgt über die in 2.4 beschriebenen Erfolgskriterien. Bei fehlenden Angaben zu der Medikamentenanamnese erfolgt die Bewertung allein über die postinterventionelle Blutdruckänderung von mindestens 15 mmHg. Diese Bewertung erfolgt bei vier Patienten. Die zwei Patienten bei denen die Stenose nicht passiert werden konnten gelten als Misserfolg.

Tabelle 9: Anzahl der Patienten die nach den Erfolgskriterien eine Besserung und Heilung der renovaskulären Hypertonie erfahren haben und damit als klinischer Erfolg gelten

Einteilung des Erfolgs	Anzahl der Patienten (n=48)
Verbesserung und Heilung	1
Verbesserung	40
Klinischer Erfolg	40

Die Therapie der Nierenarterienstenose durch die Angioplastie führt bei 40 von den 48 untersuchten Patienten zu einer Verbesserung oder zu einer Heilung der renovaskulären Hypertonie (Tabelle 9).

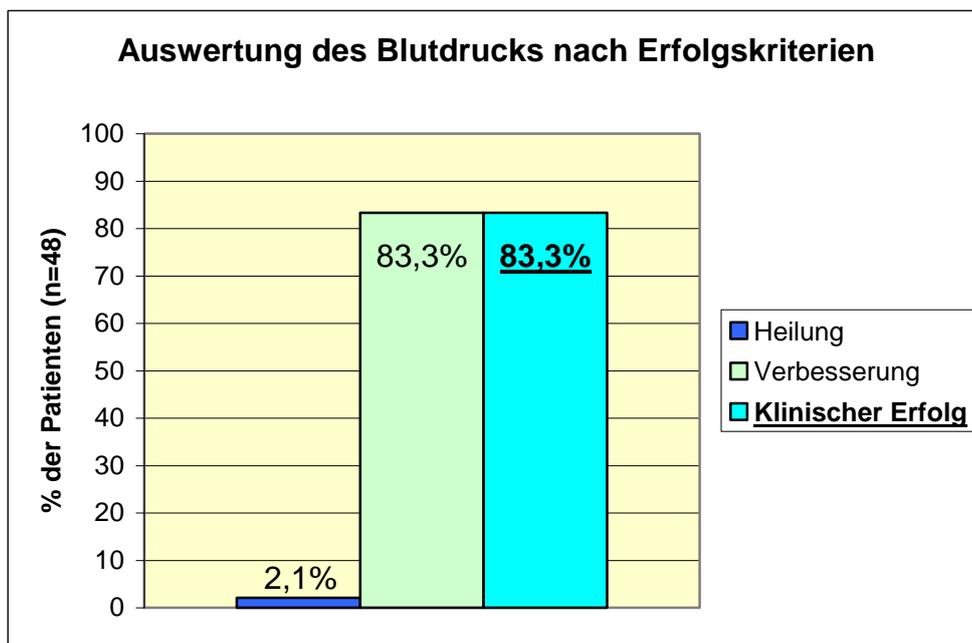


Abbildung 15: Prozentuale Angaben zu Heilung, Verbesserung und zu dem klinischen Erfolg bei der Auswertung des Blutdrucks

Die Therapie der renovaskulären Hypertonie führt bei dem untersuchten Patientengut in 83,3% der Fälle zu einem klinischen Erfolg (Abbildung 15).

## 4.5 Auswertung der Kreatininwerte

### 4.5.1 Kreatininwerte prä- und postinterventionell

Die Kreatininwerte postinterventionell im Vergleich zu präinterventionell sind ein Marker für die Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Intervention. Es folgt zunächst die Auswertung mittels Boxplots (Abbildung 16).

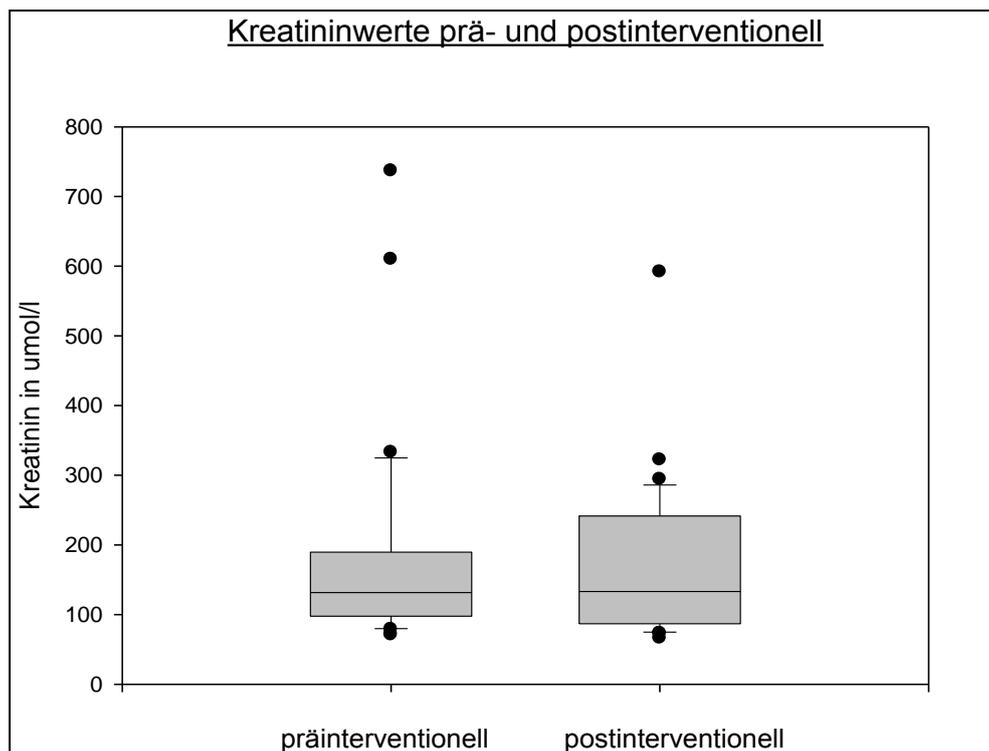


Abbildung 16: Boxplots zu den Kreatininwerten prä- und postinterventionell

Prä und postinterventionell befindet sich der Median über 100 umol/l, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten besteht wird mit dem Wilcoxon Test geprüft (Tabelle 10).

Tabelle 10: Wilcoxon Test zur Beurteilung der Signifikanz der Kreatininveränderung prä- zu postinterventionell

#### Wilcoxon Test

Kreatininwerte	N	Fehlend	Median	25%	75%
Präinterventionell	48	10	131,5	99	185
Postinterventionell	48	10	133	87	239
W= -236,000 T+ = 233,500 T- = -469,500 (P = 0,076)					

Von den 48 untersuchten Patienten gab es bei 10 Patienten keine Angaben zu den Kreatininwerten in den Akten. Bei den übrigen 38 Patienten ist der Kreatininwert im Median von 131,5  $\mu\text{mol/l}$  auf 133  $\mu\text{mol/l}$  gestiegen. Diese Verschlechterung des Kreatininwertes ist mit einem p-Wert von 0,076 statistisch nicht signifikant. Die Veränderung ist demnach nicht sicher auf die Intervention zurückzuführen, es kann sich ebenso um eine normale Schwankungsbreite des Wertes handeln.

Betrachtet man den Mittelwert der Kreatininveränderung, so ist der Kreatininwert im Durchschnitt um 10,6  $\mu\text{mol/l}$  gefallen. Prozentual ist der Kreatininwert im Schnitt um 1,3% gestiegen. Dies ist dadurch zu erklären, dass in dem Patientenpool auch Ausreißer erfasst werden und die Werte dadurch nicht normal verteilt sind.

#### **4.5.2 Kreatininwerte im Langzeitverlauf**

Kreatininwerte im Langzeitverlauf konnten bei 27 der 48 Patienten erhoben werden. Pro Patient konnten dabei ein bis drei Werte erhoben werden, dies erklärt die unterschiedliche Anzahl an Patienten in den Langzeitverläufen. Die Darstellung der erhobenen Werte erfolgt zunächst anhand von Boxplots (Abbildung 17).

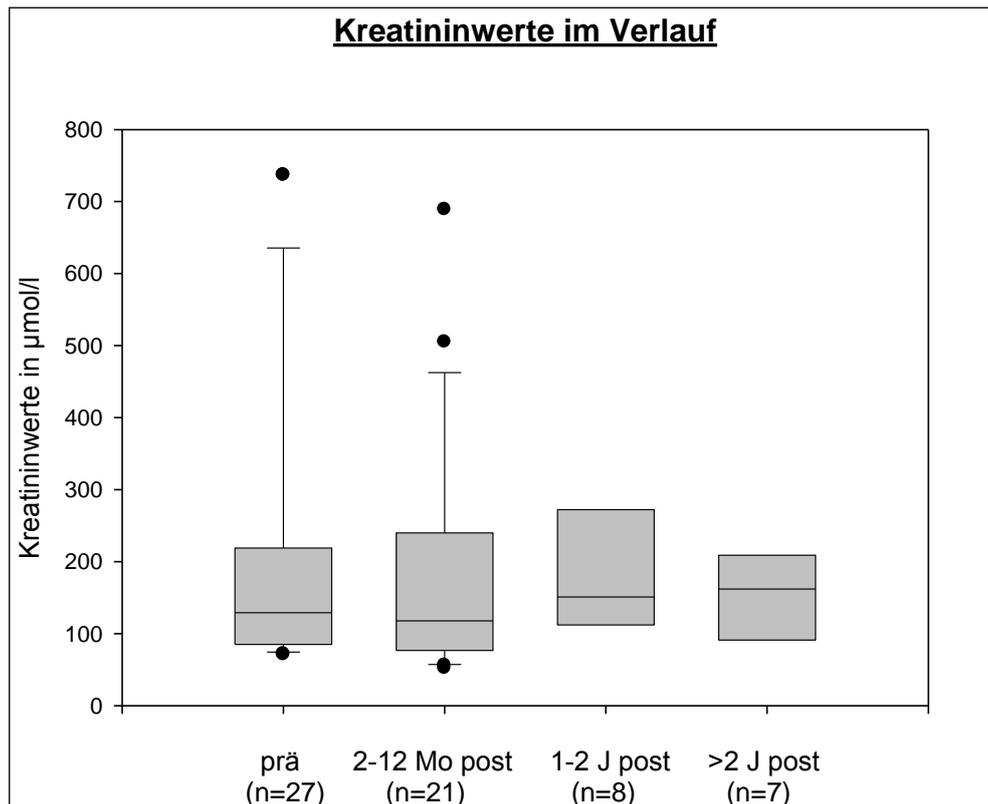


Abbildung 17: Kreatininwerte präinterventionell und im Langzeitverlauf zwei bis 12 Monate, ein bis zwei Jahre und über zwei postinterventionell (Mo= Monate, J= Jahre, prä=präinterventionell, post= postinterventionell, n= Patientenzahl)

Die Boxplots zeigen keine Verbesserung der Verlaufswerte im Vergleich zu den präinterventionellen Werten im Median. Die Werte bessern sich im Median nach zwei bis 12 Monaten nur gering und Verschlechtern sich im geringen Maße in den späteren Verlaufswerten. Zur Überprüfung der Signifikanz dieser Schwankungen wird der Wilcoxon Test angewandt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Wilcoxon Tests zu den Langzeitverläufen der Kreatininwerte im Vergleich zu den präinterventionellen Werten der gleichen Patienten (N=Fallzahl)

**Wilcoxon Test**

<b>Kreatininwerte 2-12 Monate nach der Intervention</b>				
<i>Kreatinin</i>	N	Median	25%	75%
Kreatinin präinterventionell	21	127	83	193,5
Kreatinin 2-12 Monate postinterventionell	21	117,8	79	236,5
W= -6,000 T+ = 112,500 T- = -118,500 <b>(P = 0,931)</b>				
<b>Kreatininwerte 1-2 Jahre nach der Intervention</b>				
<i>Kreatinin</i>	N	Median	25%	75%
Kreatinin präinterventionell	8	145,5	117,5	231
Kreatinin 1-2 Jahre postinterventionell	8	151	113	265,5
W= 0,000 T+ = 18,000 T- = -18,000 P(est.)= 0,944 <b>P(exact)= 1,000</b>				
<b>Kreatininwerte über 2 Jahre nach der Intervention</b>				
<i>Kreatininwerte</i>	N	Median	25%	75%
Kreatinin präinterventionell	7	130	92,3	159,8
Kreatinin über 2 Jahre postinterventionell	7	162	105	200,3
W= 10,000 T+ = 19,000 T- = -9,000 P(est.)= 0,447 <b>P(exact)= 0,469</b>				

Die Kreatininwerte im Langzeitverlauf sind nicht signifikant unterschiedlich zu den Werten präinterventionell der jeweils gleichen Patienten. Der p-Wert ist mit 0,931, 1,000 und 0,469 in allen drei Gruppen deutlich über dem Signifikanzniveau von <0,05. Der Kreatininwert als Marker für die Nierenfunktion wird demnach bei den eingeschlossenen Patienten nicht im signifikanten Maße von der Angioplastie der Nierenarterienstenose beeinflusst.

### 4.5.3 Kreatininwerte als Maß für den klinischen Erfolg der Intervention

Die Behandlung der Nephropathie durch die Angioplastie der Nierenarterienstenose ist ein klinischer Erfolg, wenn die Kriterien bezüglich des Kreatinins, die in 2.4 genannt werden, erfüllt sind.

Unter den 38 untersuchten Patienten gab es vier bei denen ein klinischer Erfolg vermerkt werden konnte, der Kreatininwert also um mehr als 20% gesenkt wurde. Bei weiteren vier Patienten liegt jedoch ein klinischen Misserfolg bezüglich des Kreatininwertes vor. Die mit 30 Patienten überwiegende Anzahl erfährt keine wesentliche Änderung des Kreatininwertes. In dem folgenden Diagramm sind die Ergebnisse prozentual dargestellt (Abbildung 18).

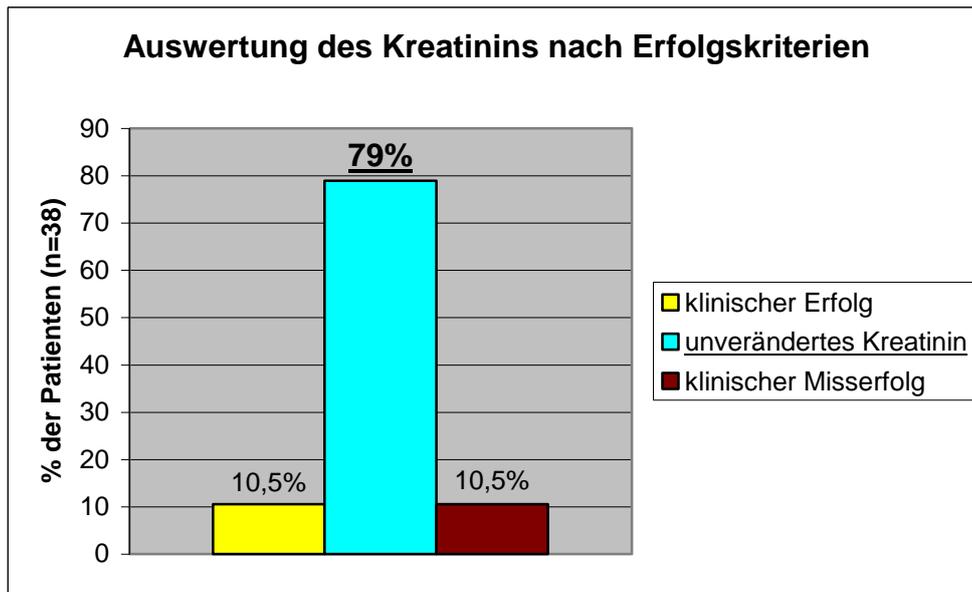


Abbildung 18: Prozentuale Angaben zu dem klinischen Erfolg und Misserfolg in der Auswertung des Kreatinins sowie zu unveränderten Kreatininwerten

#### 4.6 Auswertung der antihypertensiven Medikation

Die präinterventionelle medikamentöse Therapie der renovaskulären Hypertonie wurde bei 42 Patienten in den Akten vermerkt und kann daher bei diesen Patienten auf Veränderungen der Einnahme postinterventionell und im Verlauf untersucht werden. Die Patienten wurden mit folgenden acht Substanzklassen behandelt (Abbildung 12).

Tabelle 12: Auflistung der eingenommenen Antihypertonika sowie Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten denen diese präinterventionell verschrieben wurden (n=Patientenzahl)

Antihypertonika	Patientenzahl bei n=42	Anteil der Patienten in %
β-Blocker	26	61,9%
Calciumantagonist	26	61,9%
Schleifendiuretikum	20	47,6%
ACE-Hemmer	13	31%
Thiaziddiuretikum	9	21,4%
Antisymphotonikum	7	16,7%
alfa-Blocker	7	16,7%
AT2- Hemmer	5	11,9%

Beta-Blocker sowie Kalziumantagonisten wurden am häufigsten zur Behandlung der renovaskulären Therapie verschrieben.

#### 4.6.1 Antihypertensivabedarf prä- und postinterventionell

Der Vergleich zwischen Antihypertonikabedarf präinterventionell zu postinterventionell erfolgt zum einen über die Anzahl der verschiedenen eingesetzten Substanzklassen sowie über die Dosierung dergleichen.

Die Patienten nahmen prä- und postinterventionell bis zu fünf verschiedene antihypertensive Medikamente ein. Am häufigsten nahmen die Patienten 2 verschiedene Medikamente ein, präinterventionell waren es neun der 42 Patienten, postinterventionell waren es 12 (Tabelle 13).

*Tabelle 13: Anzahl der Patienten im Vergleich prä- zu postinterventionell, die keine Antihypertensiva bzw. ein, zwei, drei, vier oder fünf verschiedene Antihypertensiva nehmen (n= Patientenzahl gesamt);*

Anzahl der Antihypertensiva	Anzahl der Patienten bei n=42	
	präinterventionell	postinterventionell
<i>Keine</i>	3	4
1	8	8
2	9	12
3	8	7
4	8	9
5	6	2

Die Anzahl der Patienten, die keine antihypertensive Therapie benötigten steigt postinterventionell um einen Patienten. Präinterventionell benötigten sechs Patienten eine Therapie mit fünf verschiedenen Antihypertensiva, postinterventionell sind es nur noch zwei Patienten. Die Anzahl der eingenommenen antihypertensiven Medikamente sinkt von präinterventionell durchschnittlich 2,7 auf postinterventionell durchschnittlich 2,4.

Die Änderung der Anzahl an Antihypertensiva bei den Patienten postinterventionell im Vergleich zu präinterventionell wird im Folgenden dargestellt (Abbildung 19).

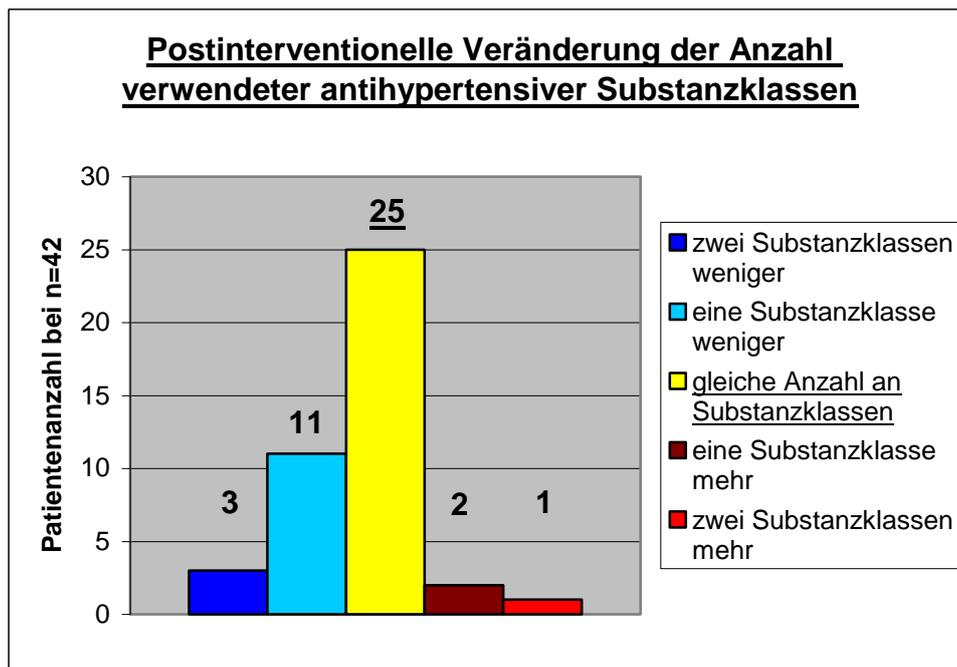


Abbildung 19: Veränderung der Anzahl von den Patienten eingenommener antihypertensiver Substanzklassen postinterventionell im Vergleich zu präinterventionell

Die Intervention bewirkte bei den meisten Patienten keine Veränderung der Anzahl antihypertensiver Medikamente. Dennoch konnte postinterventionell bei 14 Patienten auf ein bis zwei Substanzklassen verzichtet werden und nur bei drei Patienten kamen ein bis zwei Substanzklassen dazu.

Betrachtet man nun die Anzahl der Tabletten bei gleicher Dosierung kommt man zu einem ähnlichen Ergebnis (Tabelle 14).

Tabelle 14: Änderung der Tablettenanzahl bei einer Patientenzahl von n=42

	Änderung der Tablettenanzahl										
	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Patientenanzahl	1	2	0	2	8	25	1	1	0	1	1

Eine Reduktion der Tablettenanzahl erfolgte bei 13 Patienten, vier Patienten nahmen nach der Intervention mehr Tabletten ein. Keine Änderung der Tablettenanzahl erfuhren 25 Patienten.

Im Vergleich mit den Angaben zu den Substanzklassen fällt auf, dass eine Reduktion der Medikation nur bei 13 statt 14 Patienten erfolgte. Bei der Betrachtung der Tablettenanzahl waren es dafür 4 statt wie bei der Betrachtung der Anzahl der Substanzklassen drei Patienten die nach der Intervention mehr antihypertensive

Medikation benötigten. Dies ist dadurch zu erklären, dass bei einem Patienten die Anzahl der Substanzklassen zwar reduziert werden konnte, gleichzeitig aber die übrigen Substanzklassen in ihrer Dosierung stark erhöht wurden und somit bei diesem Patienten insgesamt nicht von einer Reduktion der antihypertensiven Medikation gesprochen werden kann.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei 13 der untersuchten 42 Patienten durch die Intervention eine Reduzierung der medikamentösen antihypertensiven Therapie möglich war. Dies entspricht 40,0% der Patienten. Eine postinterventionelle Intensivierung der antihypertensiven Therapie war bei vier Patienten erforderlich (9,5%). Bei den restlichen 59,5% der Patienten blieb die Therapie gleich.

#### 4.6.2 Antihypertensivbedarf im Verlauf

Verlaufsdokumentation des Antihypertensivbedarfs war bei 25 der 48 Patienten möglich (Tabelle 15). Es wurden Werte im Zeitraum von zwei Monaten bis über zwei Jahren postinterventionell erhoben.

*Tabelle 15: Antihypertensivbedarf im Verlauf von 2-12 Monaten, 1-2 Jahren sowie über 2 Jahren postinterventionell verglichen mit der präinterventionellen Einnahme, gemessen an der Anzahl von benötigten Tabletten und Substanzklassen*

Im Vergleich zu präinterventionell	Verlaufkontrolle postinterventionell		
	2-12 Monate (19/25)	1-2 Jahre (9/25)	>2 Jahre (6/25)
<i>reduzierte Medikation</i>	4	2	1
<i>gleichbleibende Medikation</i>	5	4	2
<i>intensivierte Medikation</i>	10	3	3

Eine Medikamentenreduktion im Verlauf konnte bei ca. einem fünftel der Patienten erreicht werden. Bei der Mehrheit der Patienten war die antihypertensive Therapie im Verlauf gleich bleibend oder musste erhöht werden. In der folgenden Abbildung werden die Verlaufsdaten prozentual dargestellt (Abbildung 20).

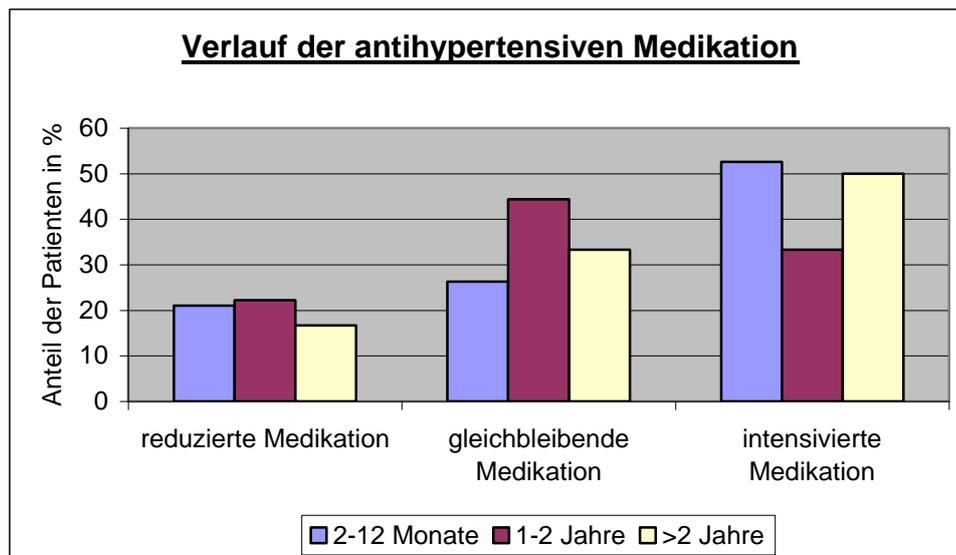


Abbildung 20: Verlaufsdaten zum prozentualer Anteil der Patienten, bei denen die Medikation reduziert, gleich bleibend oder intensiviert wurde im Vergleich zu präinterventionell (%=Prozent);

## 4.7 Auswertung der Untergruppen

Die Betrachtung der Untergruppen dient einer präziseren, besseren Indikationsstellung. Das Patientenprofil könnte so zur Einschätzung des Therapieerfolges von Nutzen sein. Da der klinische Erfolg bezüglich der Blutdrucksenkung von der Medikamenteneinnahme abhängt, wird in den folgenden Tabellen auf eine gesonderte Aufführung der Medikamenteneinnahme verzichtet.

### 4.7.1 Einfluss der Risikofaktoren auf den Therapieerfolg

Die Einteilung der Patienten in Gruppen mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus, Nikotinabusus, peripher arterieller Verschlusskrankheit oder mit koronarer Herzkrankheit erfolgt zur Beurteilung des Einflusses dieser Nebendiagnosen auf den Therapieerfolg der interventionellen Behandlung der Nierenarterienstenose. Die Ergebnismittelwerte des Blutdrucks werden in der folgenden Tabelle für die genannten Gruppen separat betrachtet (Tabelle 16).

*Tabelle 16: Ergebnismittelwerte des Blutdrucks der Patienten eingeteilt in Gruppen von Patienten mit dem gleichen Risikofaktor (RR= Blutdruck, sys= systolisch, diast= diastolisch, prä= präinterventionell, post= postinterventionell, %= Prozent der Patienten, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, kHk= koronare Herzkrankheit);*

Risikofaktor	RR systolisch		Verbesserung sys in mmHg	RR diastolisch		Verbesserung diast in mmHg	RR Heilung	Klinischer Erfolg in %
	prä	post		prä	post			
<b>Diabetes</b> (n=16)	150,1	132	17,6	80,5	73,4	7,1	0	93,3
<b>Nikotinabusus</b> (n=22)	157,9	138	19,7	88	78,1	9,9	0	81,8
<b>pAVK</b> (n=14)	152	137	15,6	82,4	75,1	7,4	7,1	78,6
<b>kHk</b> (n=16)	155,8	139	16,8	84	76,5	7,5	0	100

Betrachtet man zunächst die Blutdruckwerte dieser Untergruppen so sind keine wesentlichen Unterschiede zu vermerken. Die Werte prä- und postinterventionell sowie die Verbesserung haben lediglich eine Schwankungsbreite von unter 10mmHg. Die höchste klinische Erfolgsrate haben die Patienten mit einer zusätzlich bestehenden kHk, die niedrigste die mit einer gleichzeitig bestehenden pAVK.

Im Folgenden werden nun die Ergebnismittelwerte der Kreatininwerte in den Untergruppen betrachtet (Tabelle 17).

*Tabelle 17: Ergebnismittelwerte des Kreatininwertes der Patienten eingeteilt in Gruppen von Patienten mit dem gleichen Risikofaktor (prä= präinterventionell, post= postinterventionell, %= Prozent der Patienten, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, kHk= koronare Herzkrankheit);*

Risikofaktor	Kreatinin in umol/l		Verbesserung in umol/l	Verbesserung in Prozent	klinischer Erfolg in %
	prä	post			
<b>Diabetes</b> (n=16)	196,5	203	-6,4	-6,7	6,7
<b>Nikotinabusus</b> (n=22)	155,4	132	22,9	2,6	10,5
<b>pAVK</b> (n=14)	143,3	134	8,9	5,3	0
<b>KHK</b> (n=16)	160,6	177	-16,5	-11,2	0

Die Tabelle zur Auswertung des Kreatininwertes der Untergruppen zeigt die höchsten prä- sowie postinterventionellen Kreatininwerte bei der Gruppe der Diabetiker.

## 4.7.2 Einfluss des Stenosegrades auf den Therapieerfolg

Ab welchem Stenosegrad der Nierenarterienstenose die Therapie am erfolgreichsten ist erleichtert die Diagnosestellung und wird deswegen im Folgenden anhand der Blutdruckmittelwerte untersucht (Tabelle 18, Abbildung 21).

*Tabelle 18: Ergebnismittelwerte des Blutdrucks der Patienten eingeteilt in Gruppen des gleichen Stenosegrades (RR= Blutdruck, sys= systolisch, dia= diastolisch, prä= präinterventionell, post= postinterventionell, %= Prozent der Patienten, klin.= klinischer);*

Stenosegrad	RR systolisch		Verbesserung sys in mmHg	RR diastolisch		Verbesserung dia in mmHg	RR Heilung in %	klin. Erfolg in %
	prä	post		prä	post			
<b>Mittelgradig</b> (n=19)	154,7	137	17,9	83,2	74,8	8,4	0	94,7
<b>Hochgradig</b> (n=17)	157,8	138	20,1	88,8	76,8	12,1	5,9	82,4
<b>Subtotal</b> (n=6)	172	141	30,8	94,5	77,2	17,3	0	83,3

Aufgrund der Pathogenese der renovaskulären Hypertonie, ist eine Korrelation zwischen Ausprägungsgrad der Nierenarterienstenose und Höhe des Blutdrucks anzunehmen. Betrachtet man in der vorangegangenen Tabelle die präinterventionellen Blutdruckwerte, zeigt sich dementsprechend ein durchschnittlich höherer systolischer, wie auch diastolischer präinterventioneller Wert umso ausgeprägter die Stenose ist. Die Verbesserung der Blutdruckwerte postinterventionell ist ein möglicher Indikator für die Effektivität der interventionellen Therapie in den einzelnen Gruppen. Bei diesem Patientengut zeigt sich, dass umso ausgeprägter die Stenose ist, umso effektiver ist die interventionelle Therapie bezüglich der durchschnittlichen Blutdrucksenkung. Die Blutdrucksenkung bei einer mittelgradigen Stenose ist mit 17,9 mmHg systolisch und 8,4 mmHg diastolisch geringer, als die bei einer subtotalen Stenose mit 30,9 mmHg systolisch und 17,3 mmHg diastolisch.

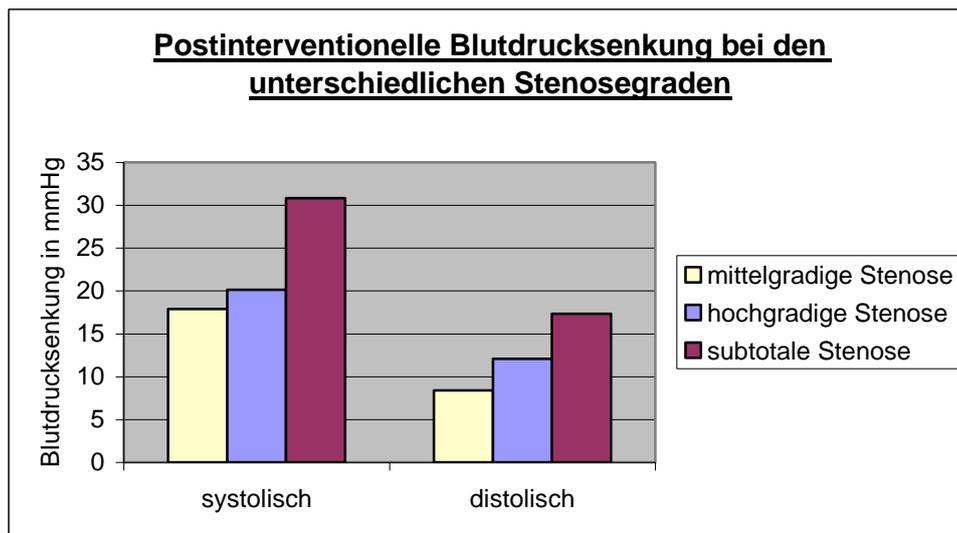


Abbildung 21: Vergleich der durchschnittlichen postinterventionellen Blutdrucksenkung bei Patienten mit mittelgradiger, hochgradiger und subtotaler Nierenarterienstenose;

Die statistische Auswertung mit dem ANOVA Test erfolgt um festzustellen ob sich zwischen den Gruppen der verschiedenen Stenosegrade ein statistisch signifikanter Unterschied findet (Tabelle 19).

Tabelle 19: Statistische Auswertung der Unterschiede zwischen den Stenosegraden bezüglich der systolischen sowie der diastolischen postinterventionellen Blutdrucksenkung;

**Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks**

<b>Senkung des systolischen Blutdrucks in mmHg</b>					
Stenosegrad	N	Missing	Median	25%	75%
<b>mittelgradig</b>	19	0	15	10	20
<b>hochgradig</b>	17	0	15	3,75	32,5
<b>stenosegrad</b>	7	1	27,5	21	49
H = 2,729 with 2 degrees of freedom. (P = 0,256)					
<b>Senkung des diastolischen Blutdrucks in mmHg</b>					
Stenosegrad	N	Missing	Median	25%	75%
<b>mittelgradig</b>	19	0	10	0,5	15
<b>hochgradig</b>	17	0	10	5	17,5
<b>subtotal</b>	7	1	15	9	25
H = 1,895 with 2 degrees of freedom. (P = 0,388)					

Die Auswertung ergibt sowohl bei der Senkung der systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerte postinterventionell keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven der verschiedenen Stenosegrade. Der p-Wert liegt bei beiden Analysen über einem Signifikanzniveau von <0,05.

Bei einer höhergradigen Stenose könnten auch eine höhergradige Nierenfunktionseinschränkung angenommen werden. Dies bestätigt sich in der folgenden Tabelle (Tabelle 20).

*Tabelle 20: Ergebnismittelwerte bezüglich des Kreatinins der Patienten eingeteilt in Gruppen des gleichen Stenosegrades (prä= präinterventionell, post= postinterventionell);*

Stenosegrad	Kreatinin in umol/l		Verbesserung in umol/l	Verbesserung in %	klinischer Erfolg in %
	prä	post			
<b>Mittelgradig</b> (n=19)	144,3	150	-6,1	-6,9	12,5
<b>Hochgradig</b> (n=17)	186,4	177	9,1	4,2	7,1
<b>Subtotal</b> (n=6)	247,2	176	71,2	-2,4	20

Der präinterventionelle Kreatininwert ist bei der Patientengruppe mit einer subtotalen Stenose am höchsten.

Zur Beurteilung der Signifikanz der Unterschiede bezüglich der Senkung der Kreatininwerte postinterventionell zwischen den Untergruppen der Stenosegrade wird wiederum eine Auswertung mittels des ANOVA Tests durchgeführt (Tabelle 21).

*Tabelle 21: Statistische Auswertung der Unterschiede zwischen den Stenosegraden bezüglich der Senkung des Kreatininwertes;*

**Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks**

Senkung des Kreatininwertes postinterventionell in umol/l						
Stenosegrad	N	Missing	Median	25%	75%	
<b>mittelgradig</b>	19		3	5	-15,5	21,5
<b>hochgradig</b>	17		3	7	-3	11
<b>subtotal</b>	7		2	15	-35	132,3

H = 0,681 with 2 degrees of freedom. (P = 0,711)

Die Unterschiede in der Senkung des Kreatininwertes zwischen den einzelnen Gruppen sind mit einem p-Wert von 0,711 statistisch nicht signifikant.

### 4.7.3 Vergleich Atherosklerose und Fibromuskuläre Dysplasie: Einfluss auf den Therapieerfolg

Die Atherosklerose sowie die Fibromuskuläre Dysplasie (FMD) finden sich ätiologisch bei diesem Patientengut. Bei den Patienten dieser Studie, die an einer FMD leiden ist nur eine Nierenarterie betroffen. Verglichen wird daher auch nur mit den Patienten, die eine einseitige atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose haben (Tabelle 22).

*Tabelle 22: Ergebnismittelwerte des Blutdrucks der Patienten mit einer einseitigen atherosklerotisch bedingten NAST und der Patienten mit einer einseitigen FMD (RR= Blutdruck, sys= systolisch, dia= diastolisch, prä= präinterventionell, post= postinterventionell);*

Ätiologie der NAST	RR systolisch		Verbesserung sys in mmHg	RR diastolisch		Verbesserung dia in mmHg	Heilung in %	klinischer Erfolg in %
	prä	post		prä	post			
<b>Atherosklerose</b> (n=20)	156,3	139	17,5	85,8	76,7	9,1	5	90
<b>Fibromuskuläre Dysplasie</b> (n=2)	180	131	49,5	112	84,5	27,5	0	100

Patienten mit einer FMD haben präinterventionell durchschnittlich einen höheren systolischen wie auch diastolischen Blutdruck. Die erreichte Blutdrucksenkung beträgt bei den Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose nur circa ein Drittel der erreichten Blutdrucksenkung bei Patienten mit einer FMD. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose häufiger auch atherosklerotisch veränderte Gefäße innerhalb der Niere haben und somit weniger gut auf eine Mehrdurchblutung nach der Angioplastie ansprechen.

Höhere präinterventionelle Kreatininwerte würde man dementsprechend auch bei Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose erwarten, da auch dies durch eine mögliche zusätzlich bestehende Atherosklerose der kleinen Nierengefäße begünstigt wird. Auch eine Verbesserung der Nierenfunktion würde demnach bei diesem Patientengut durch eine Angioplastie schlechter erreicht werden. Diese Annahmen bestätigen sich in der folgenden Ergebnistabelle bezüglich der Kreatininwerte (Tabelle 23). Die Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose haben präinterventionell einen höheren Kreatininwert und es tritt

im Gegensatz zu den Patienten die an einer FMD leiden keine postinterventionelle Verbesserung des Kreatininwertes ein.

*Tabelle 23: Ergebnismittelwerte der Kreatininwerte der Patienten mit einer einseitigen atherosklerotisch bedingten NAST und der Patienten mit einer einseitigen FMD (prä= präinterventionell, post= postinterventionell);*

Ätiologie der Nierenarterienstenose	Kreatinin in umol/l		Verbesserung in umol/l	Verbesserung in %	klinischer Erfolg in %
	prä	post			
<b>Atherosklerose</b> (n=20)	151,9	173	-21,1	-14,8	0
<b>Fibromuskuläre Dysplasie</b> (n=2)	95	85,5	9,5	8,4	0

Eine statistische Auswertung dieses Vergleichs ist bei einer Fallzahl von zwei bei der Fibromuskulären Dysplasie trotz eindeutiger Ergebnisse nicht möglich.

#### **4.7.4 Therapieerfolg bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Einzelniere**

Es lässt sich bei elf Patienten eine anatomische oder funktionelle Einzelniere feststellen. Eine funktionelle Einzelniere besteht bei Schrumpfniere der Gegenseite oder bei terminaler Niereninsuffizienz mit Einsatz einer Transplantatniere. Eine anatomische Einzelniere besteht bei Zustand nach Nephrektomie der Gegenseite aufgrund eines Nierenzelltumors. Bei jedem dieser Fälle ist der Erhalt der einzelnen Niere von essentieller Bedeutung und wird deswegen hinsichtlich der Effizienz der Therapie gemessen an Blutdruckreduktion und Nierenfunktionsverbesserung im Folgenden untersucht (Tabelle 24, Abbildung 22).

*Tabelle 24: Ergebnismittelwerte des Blutdrucks der Patienten mit einer funktionellen Einzelniere aufgrund von Schrumpfniere der Gegenseite, Zustand nach Nephrektomie oder einer Transplantatniere (RR= Blutdruck, sys= systolisch, diast= diastolisch, prä= präinterventionell, post= postinterventionell);*

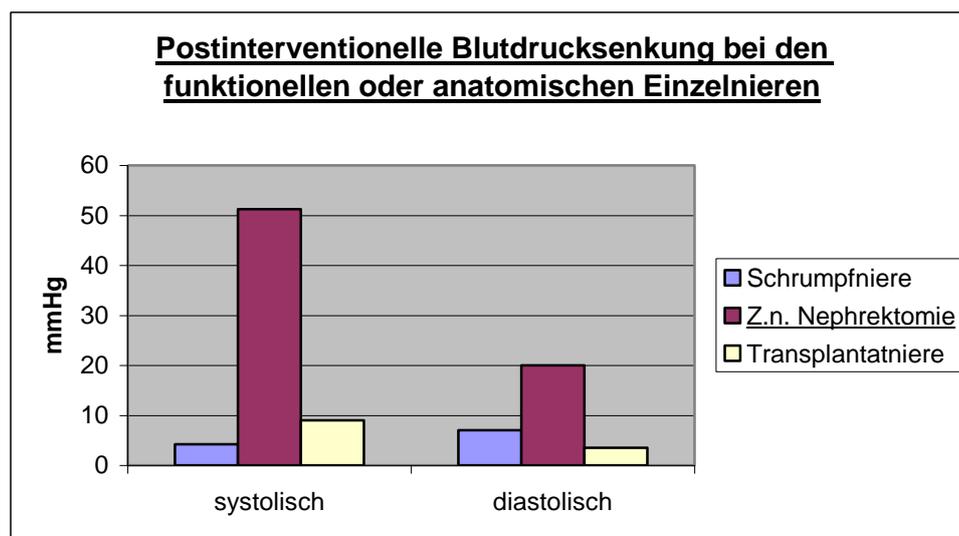
Einzelniere aufgrund von	RR systolisch		Verbesserung sys in mmHg	RR diastolisch		Verbesserung dia in mmHg	Heilung in %	klinischer Erfolg in %
	prä	post		prä	post			
<b>Schrumpfniere</b> (n=5)	149,8	146	4,2	80	73	7	0	80
<b>Nephrektomie</b> (n=4)	180,8	130	51,3	95,8	75,8	20	0	100
<b>Transplantatniere</b> (n=2)	138	129	9	81,5	78	3,5	0	50

Die Patienten mit einer Einzelniere aufgrund einer Nephrektomie der Gegenseite haben präinterventionell den höchsten systolischen wie auch diastolischen Blutdruck und die höchste Blutdrucksenkung von durchschnittlich über 50mmHg systolisch und 20mmHg diastolisch.

Ein niedrigerer präinterventioneller Blutdruck bei Patienten mit einer Schrumpfniere der Gegenseite könnte durch eine mögliche Restfunktion der Schrumpfniere bedingt sein.

Die Indikation zur Behandlung einer Transplantatnierenarterienstenose wird zur Erhaltung des Organs strenger gestellt und erklärt die bei diesem Patientengut weniger hohen präinterventionellen Blutdruckwerte.

Die Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei den Patienten mit einseitiger Schrumpfniere sowie auch bei den Patienten mit einer Transplantatniere liegt unter 10mmHg und ist damit unter dem Durchschnitt des gesamten Patientenguts (siehe 3.4.1).



*Abbildung 22: Vergleich der durchschnittlichen postinterventionellen Blutdrucksenkung bei Patienten mit einer Schrumpfniere der Gegenseite, Zustand nach Nephrektomie der Gegenseite oder einer Transplantatniere bei terminaler Niereninsuffizienz;*

Die Ergebnismittelwerte der Kreatininwerte verhalten sich bei diesen Untergruppen gegenteilig zu den Ergebnissen der Blutdruckauswertung (Tabelle 25).

Tabelle 25: Ergebnismittelwerte der Kreatininwerte der Patienten mit einer funktionellen Einzelniere aufgrund von Schrumpfniere der Gegenseite, Zustand nach Nephrektomie oder einer Transplantatniere (prä= präinterventionell, post= postinterventionell);

Einzelniere aufgrund von	Kreatinin in umol/l		Verbesserung in umol/l	Verbesserung in %t	klinischer Erfolg in %
	prä	post			
<b>Schrumpfniere</b> (n=5)	222,3	199	23	10,2	25
<b>Nephrektomie</b> (n=4)	125,3	128	-3	-4,9	0
<b>Transplantatniere</b> (n=2)	521,5	266	255,5	38,7	50

Hier finden sich bei den Patienten mit Zustand nach Nephrektomie die niedrigsten prä- und postinterventionellen Kreatininwerte, eine Senkung des Kreatininwertes findet nicht statt.

Die statistische Auswertung der Gruppen mittels ANOVA ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

#### 4.7.5 Therapieerfolg bei Patienten mit ein- oder beidseitiger atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose

Im Folgenden wird untersucht ob eine noch nicht behandlungsbedürftige atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose der Gegenseite einen Einfluss auf den Therapieerfolg der Angioplastie hat. Verglichen werden hierbei die Blutdruck- sowie Kreatininwerte bei Patienten mit einer ein- versus beidseitigen atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose (Tabelle 26, 27). Patienten mit anatomischer oder funktioneller Einzelniere werden ausgeschlossen.

Tabelle 26: Ergebnismittelwerte des Blutdrucks der Patienten mit einer einseitigen oder einer beidseitigen Nierenarterienstenose (NASt= Nierenarterienstenose, RR= Blutdruck, sys= systolisch, dia= diastolisch, prä= präinterventionell, post= postinterventionell);

Atheroskler. NASt	RR systolisch		Verbesserung sys in mmHg	RR diastolisch		Verbesserung dia in mmHg	Heilung in %	Klinischer Erfolg in %
	prä	post		Prä	post			
<b>unilateral</b> (n=20)	156,3	139	17,5	85,8	76,7	9,1	5	90
<b>bilateral</b> (n=11)	155,5	139	17,1	85,2	76,5	8,6	0	81,8

Bezüglich des präinterventionellen Blutdrucks und der Senkung des Blutdrucks postinterventionell finden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine definitionsgemäße Heilung der sekundären Hypertonie findet sich nur bei einem der Patienten mit einer einseitigen Nierenarterienstenose. Demnach könnte man davon ausgehen, dass Patienten mit einer bilateralen Nierenarterienstenose auch nach der Behandlung stets weiterhin auf eine antihypertensive Therapie angewiesen sein werden. Ein klinischer Erfolg nach den genannten Erfolgskriterien ist bei einer unilateralen Nierenarterienstenose mit 90% etwas häufiger als bei einer bilateralen Nierenarterienstenose mit ca. 82%. Dies ist erklärbar durch die bestehen bleibende Triggerung des Circulus vitiosus der atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose und sekundärer Hypertonie bei verbleibender Stenose der Gegenseite.

*Tabelle 27: Ergebnismittelwerte der Kreatininwerte der Patienten mit einer einseitigen oder einer beidseitigen Nierenarterienstenose (prä= präinterventionell, post= postinterventionell);*

<i>atherosklerotische Nierenarterienstenose</i>	<i>Kreatinin in umol/l</i>		<i>Verbesserung in umol/l</i>	<i>Verbesserung in %</i>	<i>klinischer Erfolg in %</i>
	<i>Prä</i>	<i>post</i>			
<b>unilateral</b> (n=20)	151,9	173	-21,1	-14,8	0
<b>bilateral</b> (n=11)	167,1	148	19	8,8	25

Der präinterventionelle Kreatininwert ist bei Patienten mit einer bilateralen Nierenarterienstenose höher, als bei Patienten mit einer unilateralen Nierenarterienstenose. Dies erklärt sich durch die schlechtere Gesamtnierenfunktion bei beidseitig geschädigten Nierenarterien.

Eine Senkung des Kreatininwertes konnte nur bei den Patienten mit einer beidseitigen Nierenarterienstenose erreicht werden, bei den Patienten mit einer unilateralen Nierenarterienstenose stieg der Kreatininwert um über 20umol/l an.

## **5 Diskussion**

Die Methode der Angioplastie von Nierenarterienstenosen hat sich seit der Erstbeschreibung 1964 stetig weiterentwickelt. Seit 1987 wird die Angioplastie durch den Einsatz von Stents ergänzt. Sie wird als eine der wichtigsten therapeutischen Optionen in der Behandlung der atherosklerotischen renovaskulären Erkrankung beschrieben (41). Bei geringen Fallzahlen ist bei dieser seltenen Erkrankung die Evaluation durch Studien von großer Bedeutung. Die Abwägung des interventionellen Risikos und der Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Angioplastie soll durch die Prüfung der Effektivität dieser Therapie erleichtert werden.

Ziel der Arbeit war die retrospektive Auswertung von Patientendaten, insbesondere der Nieren- und Blutdruckwerte vor und nach der Intervention, um so Aufschlüsse über die Effektivität der Angioplastie und Stenteinlage sowie der Indikationstellung zu gewinnen.

### **5.1 Beurteilung der Ergebnisse und Vergleiche mit ausgewählten Studien**

#### **5.1.1 Patientendaten und Ätiologie der Nierenarterienstenosen**

Die vorliegende Arbeit wird im Anschluss mit 14 ausgewählten Studien, die im Zeitraum von 1998 bis 2009 veröffentlicht wurden, auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede verglichen (Tabelle 28). Den Studien sowie der vorliegende Studie ist gemein, dass sie die Effekte der Angioplastie und Stenteinlage bei Nierenarterienstenose prä- und postinterventionell untersucht haben. Wie bei der vorliegenden Studie handelt es sich zumeist um ältere Patienten, dies ist mit der steigenden Häufigkeit der Atherosklerose als häufigste Ätiologie zu begründen. Bei 10 der Studien ist die Atherosklerose als Ursache der Nierenarterienstenose Einschlusskriterium.

Tabelle 28: Auflistung der zum Vergleich ausgewählten Studien (A=Atherosklerose, FMD=Fibromuskuläre Dysplasie, T=Transplantatnierenarterienstenose, k.A.=keine Angaben);

	Jahr der Veröffentlichung	Anzahl der Patienten	männlich/ weiblich in %	Alter z. Zt. des Eingriffs	Ätiologie der NAST
Dorros et al (26)	1998	163	50,3/ 49,7	67 Jahre	100% A
Dorros et al (27)	2002	1058	49 / 51	69 Jahre	100% A
Ledermann et al (28)	2001	361	52 / 48	70 Jahre	97,8%/2,2% A/FMD
Beutler et al (29)	2001	63	63 / 37	66 Jahre	100% A
Rocha-Singh et al (30)	2002	51	52,9 / 47,1	72 Jahre	100% A
Perkovic et al (31)	2001	148	53 / 47	k.A.	k.A.
Ilkay et al (32)	2004	13	62 / 38	62,7 Jahre	100% A
Leertouwer et al (33)	2002	18	66,7 / 33,3	56 Jahre	k.A.
Plouin et al (34)	1998	23	78 / 22	59,2 Jahre	100% A
Ramos et al (35)	2003	105	60 / 40	59 Jahre	100% A
Watson et al (36)	2000	33	48,5 / 51,5	72 Jahre	100% A
Van Jaarsfeld et al (37)	2000	56	66 / 34	59 Jahre	100% A
Zeller et al (38)	2003	215	63 / 37	67 Jahre	100% A
Balzer et al (39)	2009	22	54,5 / 45,5	66 Jahre	k.A.
Möller (vorliegende Studie)		48	70,8 / 29,2	63,7 Jahre	92%/4%/4% A/FMD/T

Von den genannten Studien haben sechs eine  $\geq 70\%$ ige Stenose als Einschlusskriterium. In der vorliegenden Studie haben die meisten Patienten eine 50-75%ige Stenose.

### 5.1.2 Intervention

In der vorliegenden Studie wurden 78,3% der Patienten mit einem Stent versorgt. In den meisten der ausgewählten Vergleichsstudien waren es 100%. Die Durchführung der Intervention gleicht der an der Charité. Ein primär technischer Erfolg ist bei der vorliegenden Studie zu 95,8% der Fall. Bei Plouin et al und bei Zeller et al ist diese Angabe nicht veröffentlicht. Die restlichen 12 Studien haben zusammen eine durchschnittliche technische Erfolgsrate von 97,9%. Die Angioplastie und Stenteinlage zeichnet sich demnach durch eine sehr hohe Erfolgsrate aus, wie auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden kann.

### 5.1.3 Blutdruckwerte

In der hier vorliegenden Studie führt die Intervention bezüglich der Blutdruckwerte in 83,3% zu einem klinischen Erfolg mit einer statistisch signifikanten durchschnittlichen Senkung des Blutdrucks von 20,8mmHg systolisch und 10,6mmHg diastolisch.

Patienten mit einer sekundären Hypertonie aufgrund einer Nierenarterienstenose profitieren demnach eindeutig von einer Behandlung durch Angioplastie und Stenteinlage. Eine klinische Heilung konnte in dieser Studie nur bei einem Patienten erreicht werden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die meisten in dieser Studie eingeschlossenen Patienten aufgrund von Nebenerkrankungen nicht nur an einer sekundären Hypertonie, sondern auch an einer essentiellen Hypertonie leiden und nach der Intervention der Blutdruck durch eine Besserung der sekundären Hypertonie sinkt, jedoch aufgrund der möglichen essentiellen Hypertonie keine Normotension ohne medikamentöse Therapie erreicht wird.

Im Vergleich mit den ausgewählten Studien kann man ähnliche Ergebnisse vermerken (Abbildung 23, 24). Bis auf bei den Studien von Perkovic et al, Zeller et al und Balzer et al (31,38,39) wurden die Mittelwerte der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte prä- und postinterventionell veröffentlicht. In den 12 ausgewählten Studien sinkt der systolische Blutdruck durchschnittlich 23,5mmHg und der diastolische Blutdruck 12,2mmHg. Diese Ergebnisse untermauern die der vorliegenden Studie.

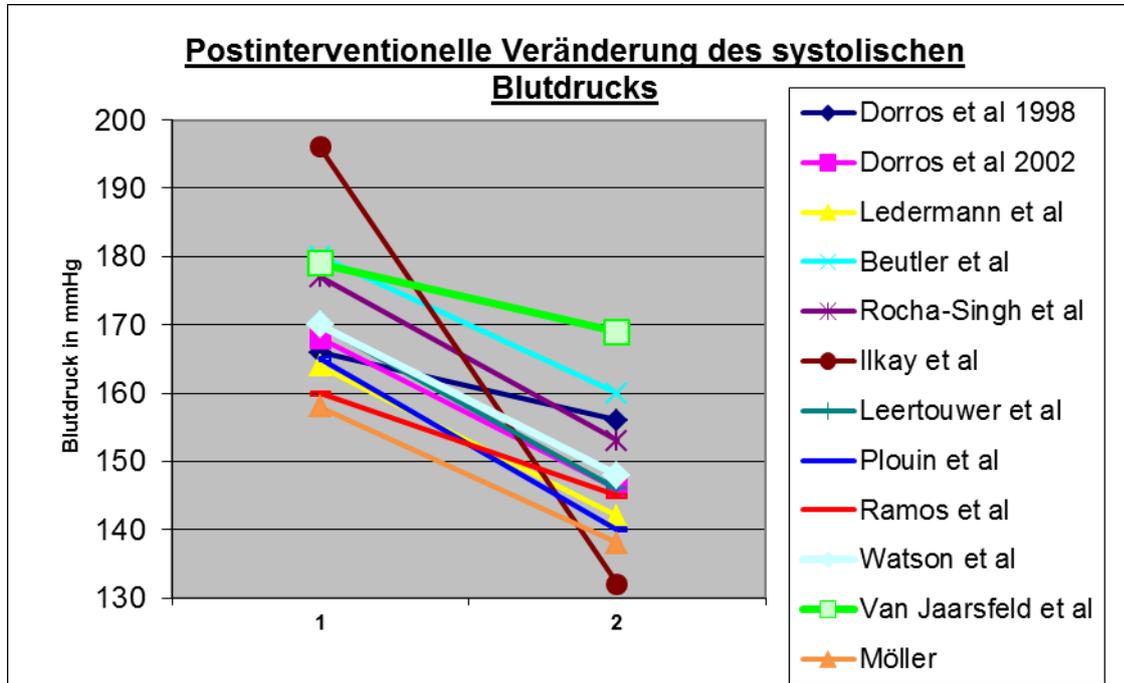


Abbildung 23: Veränderung des systolischen Blutdrucks nach Angioplastie in 12 ausgewählten Vergleichsstudien;

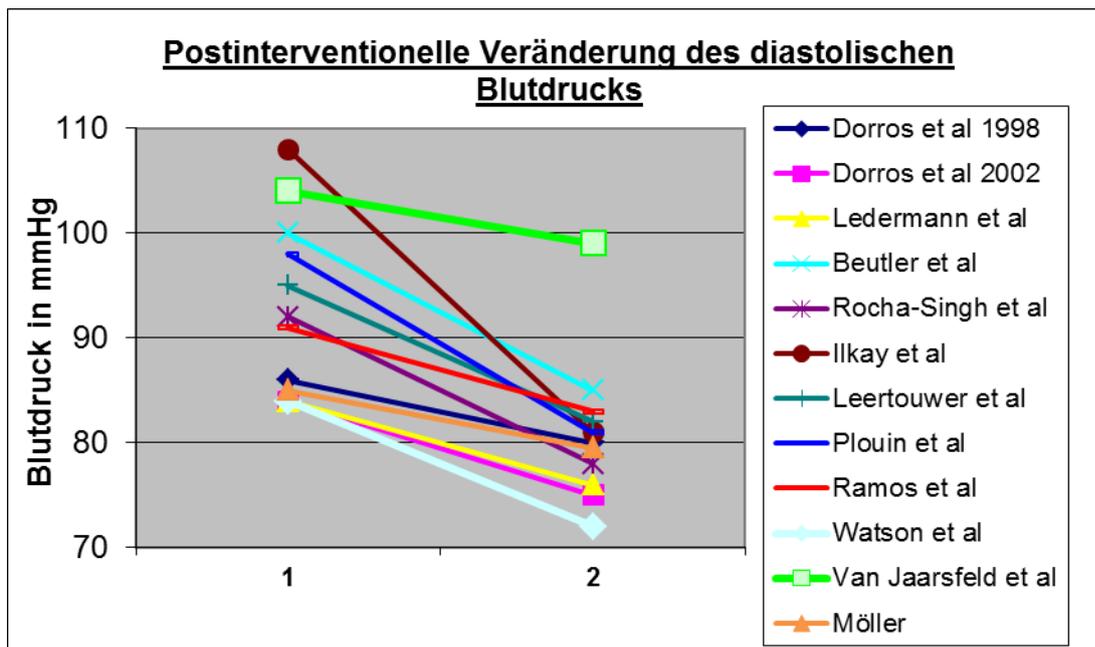


Abbildung24: Veränderung des diastolischen Blutdrucks nach Angioplastie in 12 auserwählten Vergleichsstudien;

Bei Betrachtung der Diagramme fällt die starke Blutdrucksenkung bei der Studie von Ilkay et al auf (32). Einschlusskriterium bei den 13 in dieser Studie untersuchten Patienten war eine Stenose von mindestens 70%. Als weitere Besonderheit bei der Studie von Ilkay et al ist zu vermerken, dass 9 der 13 Patienten bilaterale Stenosen aufwiesen, welche in einer Sitzung mit Stents versorgt wurden.

#### 5.1.4 Nierenfunktion.

Nach den genannten Erfolgskriterien kann nur bei vier der 48 Patienten dieser Studie eine klinisch erfolgreiche Senkung des Kreatininwertes postinterventionell erreicht werden. Das Patientenprofil der vier Patienten ist sehr heterogen. In jeder der unterteilten Untergruppen sind maximal zwei dieser vier Patienten vertreten, so dass auch daraus keine Rückschlüsse gezogen werden können.

In der vorliegenden Studie kommt es insgesamt zu einem nicht statistisch signifikanten Anstieg des Kreatininwertes von präinterventionell 131,5  $\mu\text{mol/l}$  auf 133  $\mu\text{mol/l}$ . In acht der Vergleichsstudien wird der Kreatininwert ebenfalls prä- und postinterventionell ausgewertet (Tabelle 29). In den meisten Studien sinkt der Kreatininwert, zu beachten ist jedoch, dass bei den Studien präinterventionell höhere Kreatininwerte als in der

vorliegenden Studie gefunden werden. In der Studie von Ledermann et al kommt es als einzige der Vergleichsstudien zu einem leichten Anstieg der Kreatininwerte (28). Die Kreatininwerte der Studie sind jedoch nicht so hoch, wie in den meisten anderen Studien und ähnlich hoch wie in der vorliegenden Studie. Bei präinterventionell sehr hohen Kreatininwerten kommt es demnach anscheinend zu einer stärkeren Kreatininsenkung postinterventionell. Liegen die Kreatininwerte hingegen präinterventionell um die 130umol/l erscheint eine postinterventionell Kreatininsenkung unwahrscheinlicher.

*Tabelle 29: Kreatininwerte in umol/l prä- und postinterventionell in dieser Studie und acht der ausgewählten Vergleichsstudien;*

	<b>Kreatinin präinterventionell (umol/l)</b>	<b>Kreatinin postinterventionell (umol/l)</b>	<b>Veränderung Kreatinin (umol/l)</b>
<i>Dorros et al 1998</i>	176,8	159,2	17,6
<i>Dorros et al 2002</i>	150,3	150,3	0
<i>Ledermann et al</i>	131,7	141,5	-9,8
<i>Rocha-Singh et al</i>	203,4	159,2	44,2
<i>Ilkay et al</i>	226,4	161,8	64,6
<i>Ramos et al</i>	147,7	122	25,7
<i>Zeller et al</i>	107	97,3	9,7
<i>Van Jaarsveld et al</i>	106,1	106,1	0
<i>Möller</i>	131,5	133	-1,5
<b>Mittelwerte</b>	<b>153,4</b>	<b>136,7</b>	<b>16,7</b>

In der prospektiven Studie von Beutler et al wird eine gegensätzliche Beobachtung hinsichtlich der Bedeutung der präinterventionellen Nierenfunktion gemacht. Bei Patienten mit präinterventionell hohen Kreatininwerten (>300umol/l) verschlechterte sich die Nierenfunktion doppelt so häufig wie bei Patienten mit niedrigeren Kreatininwerten (<300umol/l) (29). Auch in der Studie von Perkovic et al verschlechterten sich die Kreatininwerte häufiger bei den Patienten die präinterventionell hohe Kreatininwerte zeigten (>150umol/l) (31). Diesen Studien entsprechend kann bei der Studie von Ilkay et al bei Ausschluss der Patienten mit einer ausgeprägten renalen Atrophie mit hohen Kreatininwerten eine signifikante Verbesserung der Kreatininwerte vermerkt werden (32).

Bei Betrachtung der Kreatininwerte der großen Multicenter Studie von Dorros et al fällt außerdem auf, dass sich die Werte nicht direkt postinterventionell sondern vor allem im Verlauf bis zu vier Jahre nach der Intervention bessern (27). In den Langzeitverläufen dieser Studie kann dies nicht beobachtet werden, es sind jedoch auch keine Werte im

Verlauf bis zu vier Jahren ausgewertet. Die Patienten dieser Studie könnten demnach noch nach Beendigung der Studie von der Intervention bezüglich der Nierenfunktion profitiert haben.

Die Beurteilung der Nierenfunktion durch die Kreatininwerte erlaubt eine Aussage über die Summation der Funktion beider Nieren. Leertouwer et al beurteilt in seiner Studie die Funktion der einzelnen Nieren durch Bestimmung der Plasmanreninkonzentration aus Probeentnahmen von Nierenvenenblut und Blut aus der Aorta. Des Weiteren bestimmt er die Clearance bzw. die glomeruläre Filtrationsraten der einzelnen Nieren durch Bestimmung der Konzentrationen von I-hippuran und I-thalamate nach kontinuierlicher Infusion (33). Diese Messungen erlauben eine Aussage über den Effekt der Angioplastie und Stenteinlage auf die ipsilaterale Niere sowie bei unilateraler Stenose auf die kontralaterale gesunde Niere. Im Verhältnis zu der arteriellen Reninkonzentration kam es zu einer Senkung der Reninkonzentration im Nierenvenenblut der behandelten Niere und zu einem Anstieg auf der kontralateralen Seite. Die glomeruläre Filtrationsrate der behandelten Seite verbesserte sich, wobei die gesamte glomeruläre Filtrationsrate gleich blieb. Leertouwer et al erklärt die Ergebnisse durch präinterventionelle Kompensationsmechanismen der kontralateralen Niere (33). Der Nachteil besteht in der Invasivität der Verlaufskontrollen und somit wird in den meisten Studien (z.B.26,28,30) die Nierenfunktion mittels der Kreatininwerte beurteilt. Nach Main et al sind kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache bei Patienten mit atherosklerotischer Nierenarterienstenose (53). In anderen Studien ist das Überleben der Patienten stark von der Nierenfunktion beeinflusst und unabhängig von der Revaskularisationstherapie der Nierenarterienstenose (27,28). Im Gegensatz dazu betont Ilkay et al, dass die meisten Patienten unterdiagnostiziert sind und eine frühe Diagnose und zeitige Revaskularisation unabdingbar sind um eine weitergehende Nierenschädigung zu vermeiden(32).

Da Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose häufig auch atherosklerotische Veränderungen in anderen Gefäßen aufweisen, könnte die Nierenfunktionseinschränkung im Sinne einer Kreatininerhöhung auch durch eine intrarenale Atherosklerose bedingt sein. Die daraus resultierenden verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen der Nierenfunktionseinschränkungen könnten eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der Nierenfunktion nach Angioplastie in den einzelnen Studien sein.

### 5.1.5 Antihypertensiva

In der vorliegenden Studie werden retrospektiv die Antihypertensiva nach Anzahl der Substanzklassen und nach Anzahl der eingenommenen Tabletten beurteilt. Die Anzahl der durchschnittlich verordneten Substanzklassen verringert sich von präinterventionell 2,7 auf postinterventionell 2,4. In acht der Vergleichsstudien wird der Antihypertensivabedarf ebenfalls in der Anzahl der Substanzklassen angegeben (Tabelle 30).

*Tabelle 30: Veränderung der Anzahl der Antihypertensiva in dieser Studie und acht Vergleichsstudien;*

	<b>Anzahl der Antihypertensiva präinterventionell</b>	<b>Anzahl der Antihypertensiva postinterventionell</b>	<b>Verminderung der Anzahl der Antihypertensiva</b>
<i>Dorros et al 2002</i>	2,4	1,9	0,5
<i>Ledermann et al</i>	2,5	2,5	0
<i>Beutler et al</i>	2	2	0
<i>Rocha-Singh et al</i>	3,5	2,1	1,4
<i>Perkovic et al</i>	2,43	2,25	0,18
<i>Leertouwer et al</i>	2,9	2,1	0,8
<i>Watson et al</i>	3	3	0
<i>Van Jaarsveld et al</i>	2	1,9	0,1
<i>Möller</i>	2,7	2,4	0,3
<b>Mittelwerte</b>	<b>2,6</b>	<b>2,2</b>	<b>0,4</b>

Betrachtet man die Mittelwerte so untermauern sie die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie mit einer durchschnittlichen Reduzierung von 0,4 Substanzklassen postinterventionell.

In der vorliegenden Studie kann in 33,3% der Fälle auf ein bis zwei Substanzklassen postinterventionell verzichtet werden, bei den meisten Patienten ist die Medikation gleichbleibend. Die Verlaufsdaten zeigen jedoch gleichbleibende Medikationen sowie nötige Intensivierungen der Medikation. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Van Jaarsveld et al, der bei seinen Patienten nach Angioplastie niedrigere Medikationen als bei einer rein medikamentös behandelten Kontrollgruppe findet und dieser Unterschied jedoch in den Verlaufsdaten der Studie verschwindet (37). In der prospektiven randomisierten Studie von Plouin et al wurden die Patienten präinterventionell alle auf die gleichen Substanzklassen eingestellt. Dabei wurden bevorzugt Substanzklassen verwendet, die keinen Einfluss auf die Nierenfunktion haben, wie z.B. Kalziumantagonisten. ACE-Hemmer und Schleifendiuretika wurden vermieden (34). In der vorliegenden Studie werden diese Medikamente häufig zur

Reduktion des Blutdrucks eingesetzt ( ACE-Hemmer: 30,95% der Patienten, Schleifendiuretika: 47,6% der Patienten). Zu diskutieren ist, ob bei der vorliegenden Studie sowie bei den meisten der oben genannten retrospektiven Studien die Ergebnisse durch die verschiedenen verwendeten Substanzklassen beeinflusst werden. Trotzdem diese Möglichkeit besteht, ist es auf der anderen Seite selbst in einer prospektiven Studie schwierig, die Patienten alle auf die gleiche Medikation einzustellen, da Indikationen und Kontraindikationen bei oftmals diversen Nebenerkrankungen zur optimalen Therapie des Patienten berücksichtigt werden müssen. Gerade bei Patienten mit Nierenarterienstenose wird eine Therapie mit ACE-Hemmern als sehr effektiv bezüglich der Senkung der renalen Hypertonie beschrieben und führt gleichzeitig zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (44).

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse in den Untergruppen

### ***Risikofaktoren***

**Einfluss auf den Kreatininwert:** Bei Betrachtung der verschiedenen Risikofaktoren in dieser Studie sind die sehr hohen Kreatininwerte, bei den Patienten mit einem gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus am auffälligsten. Dies könnte durch eine bei den Patienten gleichzeitig bestehende diabetische Nephropathie zu erklären sein. Diese Mikroangiopathie kann nicht durch eine Angioplastie der Nierenarterienstenose behoben oder gebessert werden und würde die fehlende Besserung der Nierenfunktion postinterventionell erklären.

In Vergleichsstudien in denen ebenfalls Risikofaktoren der einzelnen Patienten ausgewertet wurden, konnte diese Auffälligkeit jedoch nicht bestätigt werden (31, 38). In den Studien von Perkovic et al und Zeller et al konnte kein Unterschied bei den Patienten mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus bezüglich des Einflusses auf die Nierenfunktion gefunden werden(31,38).

**Einfluss auf den Blutdruck:** In der vorliegenden Studie kann ein 100%iger klinischer Erfolg bezüglich der Blutdruckreduktion bei Patienten mit einer zusätzlich bestehenden koronaren Herzkrankheit vermerkt werden. Zu diskutieren ist hier der mögliche positive Effekt einer durch die koronare Herzerkrankung vorbestehenden Dauertherapie mit Antikoagulantien wie Acetylsalizylsäure. Die nach Diagnosestellung einer

Nierenarterienstenose frühzeitige antikoagulatorische Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sollte demnach empfohlen werden. Dieser Effekt ist bisher in keiner weiteren klinischen Studie beschrieben.

### **Stenosegrade**

Patienten mit einer mittelgradigen Stenose haben in dieser Studie die höchsten klinischen Erfolgsraten bezüglich der Senkung des Blutdrucks, allerdings zeigten sich in den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei Betrachtung der Kreatininwerte finden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Oftmals wird mit dem Grad der Stenosierung die Indikation zur interventionellen Angioplastie gestellt. In manchen Studien und auch klinischen Alltag ist die Indikation erst bei einer >90%igen Stenose gegeben, bei anderen wird die Indikation schon bei 60%igen Stenosen gestellt (11). Der Grad der Nierenarterienstenose wird jedoch nicht durch eine präzise Wissenschaft bestimmt sondern subjektiv vom jeweiligen Untersucher anhand eines angiographischen Projektionsbildes beurteilt. Eine strikte Grenze bei der Indikationsstellung sollte demnach kritisch gesehen werden. Das wesentliche Kriterium für die Indikationsstellung ist nach Ching et al ob eine Stenose funktionell relevant ist, also einen Einfluss auf Blutdruck und Nierenfunktion hat (11). Ob Hypertension und pathologische Kreatininwerte aufgrund einer Nierenarterienstenose entstanden sind ist wiederum schwer zu beurteilen. Es gibt für beides verschiedene Ätiologien oder polyätiologische Ursachen. In der hier vorliegenden Studie kann bei 45,2% und damit bei den meisten Patienten eine mittelgradige Stenose nachgewiesen werden. Zu diskutieren ist, ob eine hochgradige Nierenarterienstenose gravierendere irreversible Nierenschädigungen verursacht und dadurch die Erfolgsraten bei diesen Patienten niedriger sind. Die Ergebnisse bezüglich Blutdrucksenkung und Medikamentenreduktion sind denen der Vergleichsstudien ähnlich, obwohl diese häufig eine mindestens 70%ige Stenose als Einschlusskriterium haben (32,35,36,38,39). Da die Patienten dieser Studie und die der Vergleichsstudien präinterventionell Symptome der Nierenarterienstenose zeigten und unabhängig von bestimmten Stenosegraden alle gute Ergebnisse zeigen, kann davon ausgegangen werden, dass der prozentuale Stenosegrad für die Indikationsstellung nur bedingt geeignet ist. Trotzdem sind Richtlinien bezüglich des Stenosegrades wichtig, da es bei Patienten mit Hypertonus

und geringgradiger Stenose nach Angioplastie kaum zu einer Verbesserung der Nierenperfusion kommen würde. Auch Schoenberg et al schreibt, dass der Schweregrad der Stenose keine wertvolle Aussage über die postinterventionelle klinische Verbesserung macht, da es trotz sehr hoher technischer Erfolgsraten Patienten gibt, die nicht von der Intervention profitieren (59). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die Nierenarterienstenose nur eine Manifestation einer zumeist generalisierten Atherosklerose darstellt (59). Zur Identifikation der Patienten, die von einer Intervention profitieren werden müssen demnach andere Parameter, wie z.B. die intrarenalen Widerstandsindices, gefunden werden (70). Daher bleibt die Bestimmung des Stenosegrades ein wichtiger wenn auch ungenauer Parameter zur Indikationsstellung und sollte immer in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten beurteilt werden. Möglicherweise sind intravaskulärer Ultraschall und intraarterielle Druckmessungen geeignet, die Relevanz einer Stenose besser zu beurteilen (66). Allerdings ist dies mit einer Verlängerung der Interventionsdauer bzw. einer erhöhten Invasivität bzw. Kosten verbunden.

### ***Atherosklerose/Fibromuskuläre Dysplasie***

In der hier vorliegenden Studie kommt es bei initial höheren Blutdruckwerten zu einer stärkeren Blutdrucksenkung bei den Patienten mit einer FMD. Die Kreatininwerte der Patienten mit einer FMD sind präinterventionell niedriger, lassen sich aber im Gegensatz zu den Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose senken. Der Effekt der Angioplastie bei Fibromuskulärer Dysplasie ist demnach größer als bei atherosklerotisch bedingten Stenosen. In der vorliegenden Studie kann bei den Patienten mit einer Fibromuskulären Dysplasie ein 100%iger klinischer Erfolg vermerkt werden. Allerdings handelt es sich dabei nur um 2 Patienten, sodass die Aussage erheblich eingeschränkt ist. Trotzdem kann festgehalten werden, dass Patienten mit einer FMD und entsprechenden Symptomen mit einer Angioplastie Erfolg versprechend behandelt werden können. Diese Aussage wird von Veröffentlichungen über das Management der Fibromuskulären Dysplasie von Olin et al bestätigt (40). Zudem wird von guten Langzeitergebnissen und geringen Stenoseraten bis zu fünf Jahren in >70% der Patienten berichtet (50).

### ***Anatomische/funktionelle Einzelniere***

Patienten mit einer Schrumpfniere der Gegenseite oder mit Stenose einer Transplantatniere liegen in der vorliegenden Studie hinsichtlich der Blutdrucksenkung unterhalb des Durchschnitts der untersuchten Patienten, es erfolgt jedoch eine Kreatininsenkung bei initial sehr hohen Werten. Auch Klonaris et al beschreibt in einer Studie mit 14 Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion und nur eine Stabilisierung des Blutdrucks nach Intervention bei Patienten mit einer funktionellen Einzelniere (45).

Im Gegensatz dazu kommt es bei Patienten mit Zustand nach einseitiger Nephrektomie zu einer Senkung des Blutdrucks postinterventionell mit einer klinischen Erfolgsrate von 100%, jedoch nicht zu einer Senkung der Kreatininwerte. Die Unterschiede könnten Folge der Schrumpfniere bzw. noch vorhandener Eigennieren bei Zustand nach Nierentransplantation sein, da diese noch immer Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System und auf den Kreatininwert haben könnten.

Auch wenn die Ergebnisse hinsichtlich des Blutdrucks bei Patienten mit einer Transplantatniere unterhalb des Durchschnitts liegen, so ist die Intervention bei diesen Patienten jedoch zum Erhalt des Organs und zur Reduktion der Morbidität von großer Wichtigkeit (43).

### ***Uni-/bilaterale atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose***

Bei dem Vergleich der Kreatininwerte der Patienten mit uni- bzw. bilateraler atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose ist in der vorliegenden Studie nur eine Verbesserung der Kreatininwerte bei den Patienten mit einer bilateralen Stenose zu vermerken. Die Kreatininwerte der Patienten mit unilateraler bedingter Nierenarterienstenose verschlechterten sich demgegenüber sogar. In einer großen Multicenter Studie publiziert von Dorros et al zeigte sich ein Unterschied zwischen den Patienten mit einer uni- bzw. bilateralen Nierenarterienstenose bezüglich der Kreatininwerte im Verlauf von bis zu vier Jahren (27). In der hier vorliegenden Studie sowie in der Studie von Dorros et al ist der Effekt der Angioplastie, im Sinne einer Senkung der Kreatininwerte, bei Patienten mit einer bilateralen Nierenarterienstenose größer. Im Gegensatz dazu findet Perkovic et al in seiner Studie keinen Unterschied in diesen Untergruppen (31).

Ein Kreatininanstieg über die Normwerte deutet auf eine Schädigung von mehr als der Hälfte der Nephrone beider Nieren hin, so dass man bei einer unilateralen

Nierenarterienstenose mit erhöhtem Kreatininwert auch von einer Dysfunktion der kontralateralen Niere ausgehen kann (36). Dies erklärt die fehlende Senkung des Kreatininwertes bei unilateraler Stenose, wie sie auch in der hier vorliegenden Studie zu finden ist. Watson et al sieht die Beurteilung der Kreatininwerte unilateraler Stenosen kritisch, da der Effekt der Angioplastie auf den Kreatininwert Ausdruck von Veränderungen der behandelten Seite, der kontralateralen Seite oder beider Seiten sein kann (36).

### **5.3 Methodenkritik**

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns existieren einige Limitationen der Studie, die im Folgenden diskutiert werden. Zum einen ist die Zahl der Patienten durch den Auswertzeitraum limitiert und somit die statistische Auswertung in den Untergruppen mittels Kruskal-Wallis Test durch die geringe Fallzahl in den meisten Gruppen nicht möglich. Eine höhere Patientenzahl würde eine statistisch bessere Auswertung in den Untergruppen ermöglichen.

Das Überleben der Patienten wurde in dieser retrospektiven Studie nicht evaluiert, da der Beobachtungszeitraum zu kurz ist und die Langzeiterfassung über die Hochschulambulanz sowie über die Hausärzte nicht bei allen Patienten möglich war. Ferner ist die Verteilung der Begleiterkrankungen sehr heterogen und die Verlaufsparmeter konnten retrospektiv nicht für alle Patienten vollständig ausgewertet werden. Der Zeitraum der Beobachtung ist relativ groß, sodass insbesondere die Patienten zu Beginn der Einschlussphase oftmals nicht mit einem Stent behandelt wurden. Randomisierte prospektive Studien, eine höhere Patientenzahl sowie die Evaluation von Kontrollgruppen, die rein medikamentös behandelt werden würden zu einer Verbesserung der Aussagekraft der Studie führen. Gerade zuletzt genannter Punkt ist in Anbetracht neuester Studien wie der ASTRAL Studie kritisch zu sehen (67, 69). Bei der ASTRAL Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie mit 806 Patienten in der die medikamentöse versus der interventionellen Therapie der Nierenarterienstenose verglichen wurde. Hier ergaben sich bezüglich der Besserung der Nierenfunktion sowie des Hypertonus kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei u.a. schwerwiegenden Komplikationen der interventionellen Behandlung (67,68,69). Aber auch diese Studie muss kritisch betrachtet werden. Unter anderem gab es keine einheitlichen

medikamentösen Therapierichtlinien und die Rate schwerer Komplikationen der interventionellen Therapie ist in der Studie ungewöhnlich hoch. Im Vergleich waren die Komplikationen bei 74,2 % der Patienten der interventionellen Gruppe der ASTRAL-Studie als schwer einzustufen, wohingegen es in der hier vorliegenden Studie lediglich 50% waren. Dem entgegen zu setzen ist die kontrollierte Studie von Plouin et al (34). Hier wurden aufgrund der Entwicklung einer refraktären Hypertonie 28% der Patienten in der Kontrollgruppe, die rein medikamentös behandelt wurde, innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der Studie sekundär mittels interventioneller Angioplastie behandelt (34). Es kann demnach derzeit keine generelle Aussage gemacht werden, welche Therapieform zu empfehlen ist und muss bei jedem einzelnen Patienten gesondert diskutiert werden.

## **5.4 Schlussfolgerung der Arbeit und Ausblick**

Die Angioplastie und Stenteinlage bei Nierenarterienstenose zeichnet sich durch eine hohe technische Erfolgsrate aus. Dies ist mit 95,8% bei der hier vorliegenden Studie, sowie in der aktuellen Studienlage der Fall. Postinterventionell kommt es zu einer eindeutigen Blutdrucksenkung. Es wird in dieser Studie zu 83,3% ein klinischer Erfolg vermerkt. Dieses Ergebnis wird von den ausgewählten Vergleichsstudien mit einer durchschnittlichen Senkung des Blutdrucks von 23,5mmHg systolisch und 12,2mmHg diastolisch untermauert. Auch bezüglich der verwendeten Antihypertensiva lassen sich Gemeinsamkeiten der hier vorliegenden Studie und der ausgewählten Studien feststellen. Es besteht mit einer Senkung von ca. 0,3 Antihypertensivaklassen eine durchschnittliche Reduktion der antihypertensiven Medikation. Bezüglich der Kreatininkonzentration kann in der vorliegenden Studie kein signifikanter Effekt der Angioplastie vermerkt werden. In den aktuellen Studien gibt es diesbezüglich kontroverse Angaben. Zusammenfassend kann man sagen, dass der Effekt der Angioplastie auf die Nierenfunktion nicht ausreichend geklärt ist und es weiteren Studien bedarf, um Einschlusskriterien und prognostische Faktoren besser zu evaluieren. Da das Überleben der Patienten mit NAST vor allem auch durch die Nierenfunktion bestimmt wird (27,28), steht außer Frage, dass eine frühzeitige Diagnose, noch bevor es zu einer Nierenfunktionseinschränkung kommt, die Prognose verbessern würde (32).

Diabetes mellitus als Nebendiagnose stellt in der hier vorliegenden Studie einen negativen Prädiktor für die postinterventionelle Verbesserung der Nierenfunktion dar. Dies konnte bisher nur bei der Studie von Safian et al gefunden werden (42). Nach den Erkenntnissen dieser Arbeit sollte die Bedeutung des Stenosegrades jenseits der 50% zur Indikationsstellung der interventionellen Behandlung einer Nierenarterienstenose eine untergeordnete Rolle spielen, da unabhängig von den Stenosegraden (50% bis subtotal) gute Ergebnisse bezüglich des Blutdrucks und der Reduktion der Antihypertensiva festgestellt wurden, es aber auch Patienten gab, die trotz ausgeprägter Nierenarterienstenose nicht von der Intervention profitierten (59). Die vorliegende Studie zeigt einen größeren Effekt der interventionellen Therapie bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose. Dorros et al kommt in seiner Studie zu dem gleichen Ergebnis (27). Eine großzügigere Indikationsstellung bei diesen Patienten ist demnach zu diskutieren.

Unsere Studie bestätigt den positiven Effekts der Angioplastie und Stenteinlage bei Nierenarterienstenose bezüglich der Blutdruckwerte und des Bedarfs an Antihypertensiva. Eine frühere Diagnose der sekundären Hypertonie, eine großzügigere Indikationsstellung bei Patienten mit bilateralen Stenosen und eine Prüfung der Indikationsstellung bei Patienten mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus könnten das Verfahren in Zukunft noch effektiver machen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Galle J, Heidbreder E, Schwarting A, Wanner C. Niere und Hypertonie. Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W, eds. Innere Medizin. 5. Auflage, München, Deutschland: Urban & Fischer Verlag, 2004: 1693-1708
2. Radermacher J. Atherosklerotische Nierenarterienstenose, Minden, Zeitschrift. Med Review, Die Zeitschrift für ärztliche Fortbildungskongresse Nr. 10/2004
3. McLaughlin K, Jardine AG, Moss JG. ABC of arterial and venous disease- Renal artery stenosis. BMJ 2000;320:1124-27.
4. Riede UN, Drexler H, Ihling C, Kaiserling E, Müntefering H. Kardiovaskuläres System. Riede UN, Werner M, Schaefer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage Stuttgart, Deutschland: Thieme Verlag, 2004: 421-498.
5. Alexander K, Daniel WG, Diener HC. Thiemes Innere Medizin – TIM. Thieme, 1999.
6. Ritter M: Hormone. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J: Physiologie. 4. Auflage, München, Deutschland: Elsevier GmbH, 2005: 754-814
7. Reuter P: Gefäßsystem und interventionelle Radiologie. Reiser M, Kuhn FP, Debus J: Radiologie. 1. Auflage Stuttgart, Deutschland: Thieme Verlag, 2004: 386-437
8. Pschyrembel W und Mitherausgeber: Pschyrembel. 259. Auflage, Berlin, Deutschland, Walter de Gruyter GmbH, 2001: 128-129, 1634
9. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gíemenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2007;2 -28.
10. G. Herold und Mitarbeiter, Arterielle Hypertonie. G. Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2006. Köln, Deutschland, Gerd Herold 2006: 259-271
11. Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. British Medical Bulletin 2005;73-74(1):35-55.
12. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, Van Jaarsveld BC, Deinum J, Man in't Veld AJ. Stent Placement for Renal Arterial Stenosis: Where Do We Stand? A Meta-Analysis. Radiology 2000;216:78-85.
13. White CJ. Catheter-Based Therapy for Atherosklerotic Renal Artery Stenosis. Circulation 2006;113:1464-73.

14. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplantant Renal Artery Stenosis. Journal American Society of Nephrology 2004;15:134-41.
15. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN. Kawasaki disease complicated by renal artery stenosis. Arch Dis Child 2000;83:253-55.
16. Grüntzig A. Percutaneous Transluminal Angioplasty. American Journal of Roentgenology 1981;136(1):216-17.
17. Grüntzig A, Kumpe DA. Technique of Percutaneous Transluminal Angioplasty with the Grüntzig Balloon Catheter. American Journal of Roentgenology 1979;132(4):547-52.
18. E. Zeitler: Geschichte der interventionellen Angiologie. C. Vallbracht, F.-J. Roth, A. L. Strauss: Interventionelle Gefäßtherapie. Deutschland, Steinkopff Verlag Darmstadt 2002: 23-37.
19. S. H. Duda, F. Hilt, U. Brehme, C. König, U. Hahn, G. Tepe, H. Aebert, C. M. Erley: Nierenarterien. C. Vallbracht, F.-J. Roth, A. L. Strauss: Interventionelle Gefäßtherapie. Deutschland, Steinkopff Verlag Darmstadt 2002: 111-117
20. Akbar SA, Zafar S, Jafri H, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of Renal Transplantation. RadioGraphics 2005;25:1335-56.
21. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplantant Renal Artery Stenosis. Journal of the American Society of Nephrology 2004;15:134-41.
22. Oberleithner H, Greger R. Niere. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Physiologie. 4. Auflage, München, Deutschland: Elsevier GmbH, 2005: 515-559
23. Olin JW. Renal Artery Disease: Diagnosis and Management. The Mount Sinai Journal of Medicine 2004;71(2):73-85.
24. Van de Ven P, Kaatee R, Beutler J, Beek F, Woittiez A, Buskens E, Koomans H, Mali W. Arterial stenting and ballon angioplasty in ostial atherosclerotic renovaskular disease : a randomised trial. Lancet 1999;353:282-86.
25. Spies JB, Bakal CW, Burke DR, Husted JW, McClean GK, Palestrant AM, Pentecost MJ, Schwarten DE, Spencer MC, Tate CP, van Breda A, Weyman PJ. Guidelinedes for Percutaneous Transluminal Angioplasty. Radiology 1990;177:619-26.
26. Dorros G, Jaff MR, Mathiak L, Dorros II, Lowe A, Murphy K, He T. Stent Revascularization for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. 1-Year Clinical Follow-up. Tex Heart Inst J 1998;25:40-43.

27. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, He T. Multicenter Palmaz Stent Renal Artery Stenosis Revascularization Registry Report: Four-Year Follow-Up of 1,058 Successful Patients. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002;55:182-188.
28. Ledermann RJ, Mendelsohn FO, Santos R, Phillips HR, Stack RS, Crowley JJ. Primary renal artery stenting: Characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J* 2001;142:314-323.
29. Beutler JJ, Van Ampting JMA, Van de Ven PJG, Koomans HA, Woittiez AJJ, Mali WPTM. Long-Term Effects of Arterial Stenting on Kidney Function for Patients with Ostial Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1475-81.
30. Rocha-Singh KJ, Ahuja RK, Sung CH, Rutherford J. Long-Term Renal Function Preservation After Renal Artery Stenting in Patients With Progressive Ischemic Nephropathy. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2002;57:135-41.
31. Perkovic V, Thomson KR, Mitchell PJ, Gibson RN, Atkinson N, Field PL, Becker GJ. Treatment of renovascular disease with percutaneous stent insertion: Long-term outcomes. *Australasian Radiology* 2001;45:438-43.
32. Ilkay E, Günal AI, Yavuzkir M, Dagli N, Karaca I, Celiker H, Dogukan A, Arslan N. Effect of Renal Stenting on Renal Function in Patients With Ischemic Nephropathy. *Jpn Heart J* 2004;45:637-45.
33. Leertouwer TC, Derkx FHM, Pattynama PMT, Deinum J, van Dijk LC, Schalekamp MADH. Functional effects of renal artery stent placement on treated and contralateral kidneys. *Kidney International* 2002;62:574-79.
34. Plouin PF, Chatellier G, Derné B, Raynaud A. Blood Pressure Outcome of Angioplasty in Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: A Randomised Trial. *Hypertension* 1998;31:823-29.
35. Ramos F, Kotliar C, Alvarez D, Baglivo H, Rafaele P, Londero H, Sánchez R, Wilcox CS. Renal function and outcome of PTRAs and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney International* 2003;63:276-82.
36. 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;102:1671-77.
37. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FHM, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJJ, Bartelink AKM, Man in 't Veld A, Schalekamp MADH. The

- effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.
38. Zeller T, Frank U, Müller C, Bürgelin K, Sinn L, Bestehorn H-P, Cook-Bruns N, Neumann F-J. Predictors of Improved Renal Function After Percutaneous Stent-Supported Angioplasty of Severe Atherosclerotic Ostial Renal Artery Stenosis. *Circulation* 2003;108:2244-49.
  39. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Mödder U, Godehardt, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg* 2009; 49:667-75.
  40. Olin JW. Recognizing and managing fibromuscular dysplasia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007;74:273-82.
  41. Paraskevas KI, Perrea D, Briana DD, Liapis CD. Management of atherosclerotic renovascular disease: the effect of renal artery stenting on renal function and blood pressure. *Int Urol Nephrol* 2006;38:683-91.
  42. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-42.
  43. Libicher M, Redeleff B, Grenacher L, Hallscheidt P, Mehrabi A, Richer GM, Kauffmann G, Hosch W. Interventional therapy of vascular complications following renal transplantation. *Clin Transplant* 2006;20:55-59.
  44. Dubel GJ, Murphy TP. The role of percutaneous revascularization for renal artery stenosis. *Vascular Medicine* 2008;13:141-56.
  45. Klonaris C, Katsargyris A, Alexandrou A, Tsigris C, Giannopoulos A, Bastounis E. Efficacy of protected renal artery primary stenting in the solitary functioning kidney. *J Vasc Surg* 2008;48:1414-22.
  46. 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;145:901-12.
  47. Regnante RA, Obell JW, Gordon P. Renal Artery Stenosis: Clinical and Therapeutic Implications. *Med and Helth Rhode Island* 2008;91:315-19.
  48. Jefferies JL, Dougherty K, Krajcer Z. First Use of Cryoplasty to Treat In-Stent Renal Artery Restenosis. *Tex Heart Inst J* 2008;35:352-55.
  49. Zeller T, Rastan A, Rothenpieler U, Müller C. Restenosis After Stenting of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Is There a Rationale for the Use of Drug-Eluting Stents?. *Catheterization and Cardiovasc Interv* 2006;68:125-30.

50. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes for percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865-71.
51. Shroff R, Roebuck DJ, Gordon I, Davies R, Stephens S, Marks S, Chan M, Barkovics M, McLaren CA, Shah V, Dillon MJ, Tullus K. Angioplasty for Renovascular Hypertension in Children: 20-Year Experience. *Pediatrics* 2006;118:268-75.
52. Riambau V, Guerrero F, Montana X, Gilabert R. Abdominal Aortic Aneurysm and Renovascular Disease. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:639-54.
53. Main J. Atherosclerotic renal artery stenosis, ACE inhibitors, and avoiding cardiovascular death. *Heart* 2005;91:548-52.
54. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FGR, Isselbacher EM, McCullough PA, Wolf PA, Zheng ZJ. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group 1: Epidemiology. *Circulation* 2004;109:2605-12.
55. De Silva R, Nikitin NP, Bhandari S, Nicholson A, Clark AL, Cleland JGF. Atherosclerotic renovascular disease in chronic heart failure: should we intervene?. *Europ Heart J* 2005;26:1596-1605.
56. Bettmann MA, Dake MD, Hopkins LN, Katzen BT, White CJ, Eisenhauer AC, Pearce WH, Rosenfield KA, Smalling RW, Sos TA, Venbrux AC. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group 4: Revascularization. *Circulation* 2004;109:2643-50.
57. Bolduc JP, Oliva VL, Therasse E, Giroux M-F, Bouchard L, Perreault P, Cliché A, Soulez G. Diagnosis and Treatment of Renovascular Hypertension: A Cost-Benefit Analysis. *AJR* 2005;184:931-37.
58. Chonchol M, Linas S. Diagnosis and Management of Ischemic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:172-81.
59. Schoenberg SO, Rieger J, Johannson LO, Dietrich O, Bock M, Price MR, Reiser MF. Diagnosis of renal artery stenosis with magnetic resonance angiography: update 2003. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1252-56.
60. Sigwart U. The 1996 Grüntzig Lecture: Stents: a mechanical solution for a biological problem?. *Europ Heart J* 1997;18:1068-72.
61. Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease, an evidence-based review. *Minerva Med* 2004;95:357-73.

62. Zhang HL, Sos TA, Winchester PA, Gao J, Prince MR. Renal Artery Stenosis: Imaging Options, Pitfalls, and Concerns. *Progress in Cardiovascular Disease* 2009;52:209-219.
63. Khoo MMY, Deeab D, Gedroye WMW, Duncan N, Taube D, Dick EA. Renal artery stenosis: comparative assessment by unenhanced renal artery mra versus contrast-enhanced MRA. *Eur Radiol* 2011;21:1470-76.
64. Sam AD, Morasch MD, Collins J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38(2):313-18.
65. Eklöf H, Ahlström H, Magnusson A, Andersson LG, Andrén B, Hägg A, Bergqvist D, Nyman R. A prospective comparison of duplex ultrasonography, captopril renography, MRA, and CTA in assessing renal artery stenosis. *Acta Radiol* 2006;47(8):764-74.
66. Leesar MA, Varma J, Shapira A, Fahsah I, Raza ST, Elghoul Z, Leonard AC, Meganathan K, Ikram S. Prediction of Hypertension Improvement after Stenting of Renal Artery Stenosis Comparative Accuracy of Translesional Pressure Gradients, Intravascular Ultrasound and Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2363-71.
67. Rump LC, Nitschmann S. Medikamentöse vs. interventionelle Therapie der Nierenarterienstenose ASTRAL-Studie (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions). *Internist* 2011;52:218-20.
68. Henry M, Benjelloun A, Henry I, Polydorou A, Hugel M. Renal angioplasty and stenting: is it still indicated after ASTRAL and STAR studies?. *J Cardiovasc Surg* 2010;51:701-20.
69. Wheatley K, Ives N, Gray R. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-1962.
70. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344: 410–417

## **7 Anhang**

### **7.1 Lebenslauf**

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



## 7.2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Möller geb. Kaufmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Effektivität der Angioplastie und Stenteinlage bei Nierenarterienstenose 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

### **7.3 Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Frank Wacker für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung. Außerdem danke ich PD Dr. med. Bernhard Meyer für die Beratung und hilfreichen Anmerkungen insbesondere bei der Auswertung und den Mitarbeitern des Archivs der Charité-Campus Benjamin Franklin für die Hilfe bei der Aktenrecherche.

Ich danke außerdem meinem Mann Dr. med. Jonas Florian Möller für die stete Motivation.