Aus der Sektion Nephrologie
Leiter Prof. Dr. med. F. Keller

Auswirkungen der Dilatation von Nierenarterienstenosen auf Blutdruck und Nierenfunktion – die Erfahrungen in Ulm

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Yvette Djuidjie Kamgne

Douala/ Kamerun

2006

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Frieder Keller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Harmut Hanke

Tag der Promotion: 13.07.2007

Meiner Familie,
Meinem Vater, Joseph Gaspard Kamgne
und dir gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ... 1
Abkürzungsverzeichnis ... 3
1 Einleitung ... 4
1.1 Ischämische Nephropathie ... 5
1.2 Die renovaskuläre Hypertonie ... 7
1.3 Pathophyiologie der renovaskulären Hypertonie ... 9
1.4 Die Perkutane Transluminale Angioplastie ... 12
1.5 Fragestellung ... 13
2 Patienten, Material und Methoden ... 14
2.1 Patienten ... 14
2.1.1 Comorbiditäten und Kardiovaskuläre Risikofaktoren ... 14
2.1.2 Stenosecharakteristika ... 16
2.1.3 Blutdruck vor PTA ... 18
2.1.4 Blutdruckmedikamente ... 19
2.1.5 Nierenfunktion vor PTA ... 19
2.2 Material und Methoden ... 20
2.2.1 Datenerfassung ... 20
2.2.2 Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA) einer Nierenarterienstenose ... 20
a) Durchführung der perkutanen transluminalen Angioplastie ... 21
b) Bewertungskriterien für den Erfolg der PTA ... 24
2.2.3 Statistik ... 25
3 Ergebnisse ... 26
3.1 Primärergebnisse ... 26
3.1.1 Technischer Erfolg / angiographischer Erfolg ... 26
a) Eigene Komplikationen ... 27
b) Restenose ... 28
3.1.2 Unmittelbarer klinischer Effekt der PTA /Phase 2 ... 28
a) Blutdruck ... 28
b) Soforteinfluss der PTA auf dem Medikamentenverbrauch. ... 29
c) Kreatinin ... 29
3.2 Langzeitergebnisse/ Phase 3 ... 30
3.2.1 Blutdruck im Langzeitverlauf ... 30
3.2.2 Einfluss der PTA auf die Verordnung von Antihypertensiva im Langzeitergebnis. ... 32
3.2.3 Kreatinin im Langzeitverlauf ... 32
3.2.4 Langzeiteffekt der PTA auf eine eingeschränkte Nierenfunktion ... 33
3.3 Dialyse ... 34
3.4 Langzeitüberleben ... 34
4 Diskussion ... 36
4.1 Limitationen der Studie ... 36
4.2 Eigene Ergebnisse ... 37
4.2.1 Erfolge ... 38
4.2.2Misserfolg ... 39
4.2.3 Komplikationen ... 39
4.2.5 Blutdruck ... 41
4.2.6 Nierenfunktion ... 45
4.2.7 Dialyse ... 47
4.2.8 Mortalität und Letalität ... 48

4.2.9 Prophylaxe und Screening 49
4.3 Schlußfolgerung 54
5 Zusammenfassung 56
6 Literaturverzeichnis 58
Anhang 69

Abkürzungsverzeichnis

Abb: Abbildung

ACE: Angiotensin-Converting- Enzym

ACT: Actived Clotting Time

AP: Anterior-Posterior

AT1: Angiotensin 1

ANAS: atheriosklerotische Nierenarterienstenose

ANV: Akute Nierenversagen

BMW: Blanced Middle Weight

CVRF: Cardiovaskuläre Risikofaktoren

DRASTIC: Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative

EMMA: Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie

F: French

FMD: Fibromuskuläre Dysplasie

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

GRAVCT: Guidelines vor the reporting of renal artery revascularization in clinical trials

KHK: Koronare Herzkrankheit

KM: Kontrastmittel

LIMA: Left Internal Mammarian Artery

LAO: Left-Anterior-Oblique

NAS. Nierenarterienstenose

NTX: Nierentransplantattion

pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit

PTA: Perkutanen Transluminalen Angioplastie

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RAO: Right-Anterior-Oblique

RDC: Renal Double Curve

RI-index: Resistance-index

RVH: Renovaskuläre Hypertonie

SNRASCG: Scottisch and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group

WHO/ISH : Weltgesundheitsorganisation / International Society of Hypertension

1 Einleitung

Die Bedeutung der Nierenarterienstenose ist durch zwei Problembereiche umrissen. Erstens besteht bei Progression oder Okklusion der Nierenarterie (besonders bei der Nierenarterienstenose vom atheriosklerotischen Typ) die Gefahr der Ausbildung einer Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Zweitens können hochgradige Stenosen zu einer renovaskulären Hypertonie mit schweren Endorganschäden, hoher Morbidität und hoher Mortalität führen. Dabei können die Niereninsuffizienz oder die Hypertonie als Folge der Nierenarterienstenose allein auftreten oder, wie es meist der Fall ist, coexistieren [90]

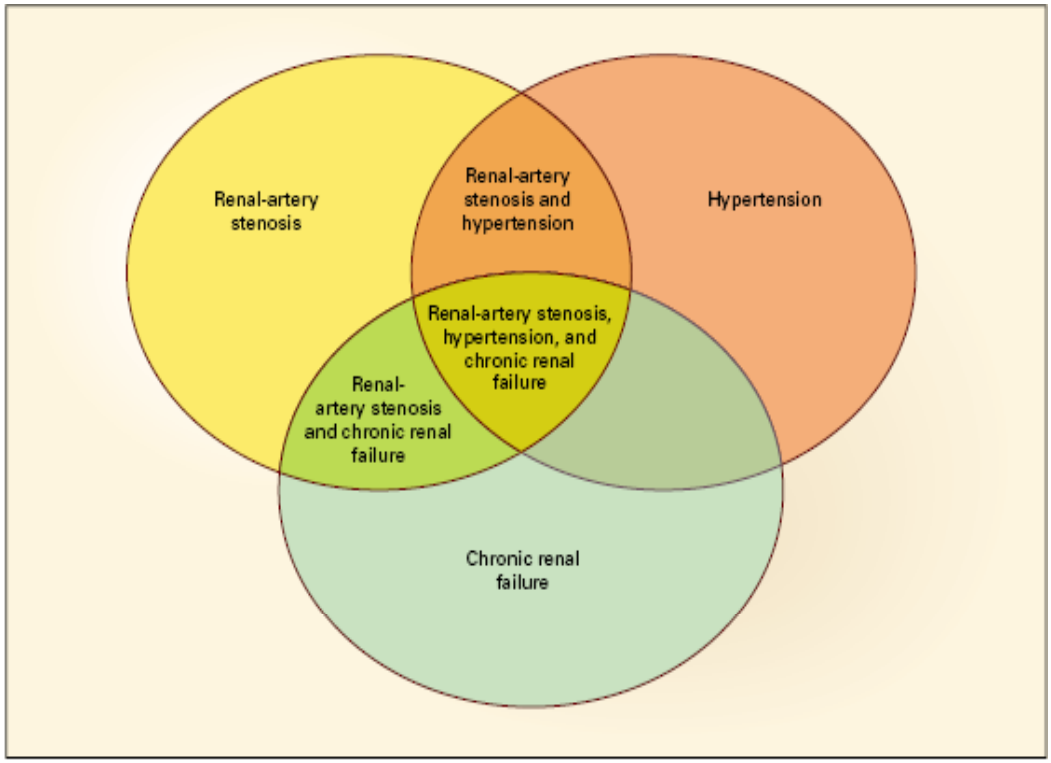


Abb. 1: Beziehung zwischen Nierenarterienstenose Bluthochdruck und Niereninsuffizienz [90, Seite 432]

Die Prävalenz der renovaskulären Hypertonie und der Nierenarterienstenose in Deutschland ist nicht bekannt. Autopsiestudien zeigen eine altersabhängige Zunahme der Inzidenz mit Häufigkeiten von 18% bei 65-74 Jährigen und 42% bei über 75 Jährigen. Bei der Hälfte aller Patienten bestehen bilaterale Nierenarterienstenosen [41]. Bei Patienten mit hohem atheriosklerotischen Risikoprofil, bei denen routinemäßig koronare oder periphere arterielle Angiographien angefertigt wurden, zeigten sich bei Darstellung der Nierenarterie sehr häufig

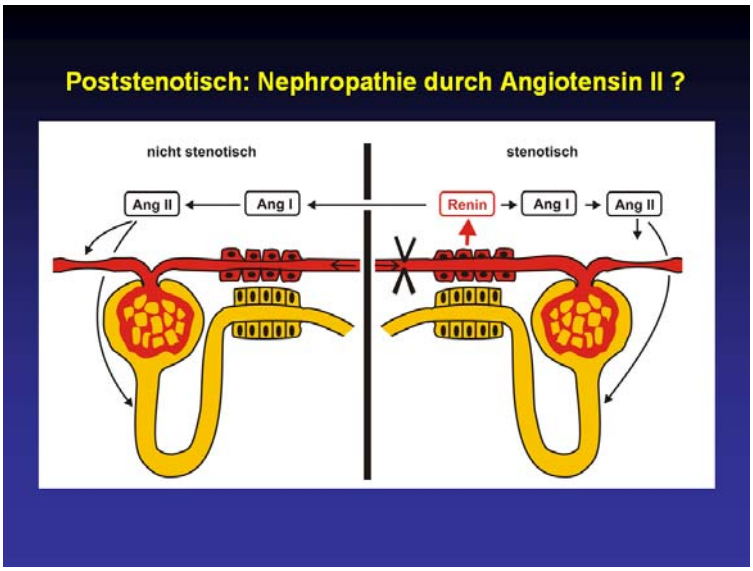
Nierenarterienstenosen [33]. So wurden bei 14.152 untersuchten Patienten eines großen Risikokollektivs mit Indikation zur Koronarangiographie (Alter 61+/-12 Jahren, 62% Männer) in 6,3% der Fälle Nierenarterienstenose mit Durchmesserreduktion von ≥ 50% nachgewiesen, signifikante bilaterale Stenosen bestanden bei 1,3% der Patienten [22]
In einer neueren Studie, in der Patienten mit einer schweren arteriellen Hypertonie, unklarer Nierenfunktionseinschränkung, Lungenödem bei arterielle Hypertonie oder schwerer Atherosklerose koronaroangiographiert und aortographiert wurden, fanden sich bei 39% der untersuchten Patienten atherosklerotische Veränderungen der renalen Gefäße, 14,3% zeigten Nierenarterienstenose mit einer Reduktion des Gefäßlumens um ≥ 50% und bei 7,3% der Patienten lagen höhergradige Stenose von ≥ 70% vor [12]. Diese Daten belegen übereinstimmend die häufige Koinzidenz von arterielle Hypertonie und Nierenarterienstenose.

1.1 Ischämische Nephropathie

Bei der ischämischen Nephropathie handelt sich um eine Form der chronischen Niereninsuffizienz, die durch renale Minderperfusion, meist aufgrund einer arterosklerotischen Einengung einer (einzelner) oder beider Nierenarterien hervorgerufen wird. Die Prävalenz der arterosklerotischen ischämischen Nephropathie bei Patienten mit chronischen Niereninsuffizienz ist nicht bekannt, aber epidemiologische Daten liefern Informationen über die Häufigkeit dieser Erkrankung bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium.
In Deutschland ist bei 16% der im Jahr 1999 dialysepflichtig gewordenen Patienten eine ischämische Nephropathie ursächlich für die Niereninsuffizienz anzunehmen [30]. Mailoux und Kollegen [63] berichteten 1994 ihre 20 jährige Erfahrung in einem Dialysezentrum in Amerika über die gleiche Inzidenz bei Patienten mit neue aufgetretener Dialysepflichtigkeit. Diese Patienten waren im Median 70 Jahre alt (37-86 J). Ebenso berichtete Scoble und Kollegen, 1989 [93] in einer retrospektiven Studie in England über eine Inzidenz von 14% bei Patienten im Alter von mehr als 50 Jahren. Diese Zahlen unterschätzen eigentlich die tatsächliche Inzidenz von renovaskuläre Erkrankung, wenn man die Zahl der Patienten mit rezidivierendem Lungenödem, sogenannte „flash pulmonary oedema“ einbezieht. Fest steht jedoch, dass eine gewisse Häufung bei Patienten mit hohem Alter und Diabetes mellitus [63,78,91] vor allem in Kombination mit anderen kardiovaskuläre Risikofaktoren besteht.

In Übersichtsarbeiten von Rimmer [87] und Preston [83] wurde geschätzt, dass eine fortschreitende arteriosklerotisch bedingte renovaskuläre Erkrankung mit dem Endstadium eines Nierenarterienverschlusses in 5-15% bzw. 11-14% ursächlich für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist. Manche Autoren schuldigen diese Erkrankung als hauptsächliche Ursache an sogar mit steigender Tendenz [28].

In der stenosierten Niere kommt es zur Hypoperfusion und Atrophie mit Parenchymschrumpfung. Zusätzlich sind perfusionsunabhängige Mechanismen von Bedeutung, da die nicht stenosierte kontralaterale Niere meist erhöhtem systemischen Druck ausgesetzt ist [27]. Pathophysiologisch gesehen ist einerseits der Hypertonus bedeutsam, der über die Aktivierung profibrotischer Mechanismen zur Sklerosierung der betroffene Niere führt [60]. Anderseits mehren sich Hinweise, dass eine lokale und systemische endotheliale Dysfunktion für funktionelle Auswirkungen der Erkrankung bedeutsam sind [45]. Hier wurde in erster Linie über eine Zunahme des oxidativen Stress und eine erhöhte lokale Endothelin-Ausschüttung bei gleichzeitig reduzierter Stickoxid-Ausschüttung (NO), berichtet. Von Bedeutung können bei fortgeschrittener Atheriosklerose auch interventionell bedingte oder spontane Cholesterinembolisationen sein. In folgenden Abbildungen wird dargestellt die pathophysiologische Zusammenhänge sowie Abläufe bei der Genese der ischämischen Nephropathie.



Chronisch intrarenale Ang II-Aktivierung:
- **Inflammation**
- **NAD(P)H-Oxidase-Aktivierung**
- **Endotheliale Dysfunktion**
- **oxidative Modifikation von LDL**
- **focale und segmentale Glomerulo-sklerose, zelluläre Proliferation**
- **Fibrose-Aktivierung**

Abb. 2:Pathopysiologiche Auswirkunken von Angiotensin II

(Persönliche Mitteilung Prof. Dr. med. Jürgen Holz, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, 2004)

1.2 Die renovaskuläre Hypertonie

In der westlichen Welt leiden etwa 15-20 % der erwachsenen Bevölkerung an einer arteriellen Hypertonie. In 90% der Fälle kann mit den heutigen diagnostischen Methoden keine Ursache der Hypertonie gefunden werden. In diesen Fällen spricht man von einer essentiellen oder auch primären Hypertonie. Daneben kommen seltener die sogenannten sekundären Hypertonieformen vor. Bei diesen Formen der Hypertonie ist die zugrunde liegende Ursache bekannt und es besteht somit prinzipiell eine Möglichkeit der kausalen Therapie. In Tabelle 1 sind die verschiedenen Formen der sekundären Hypertonie und ihre relative Häufigkeit aufgelistet.

Tab. 1 : Sekundäre Hypertonie und Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung mit Bluthochdruck

Sekundäre Hypertonien	Häufigkeit (in %) bei Hypertoniker
Renale Hypertonie	
Parenchymatös	2-3
Renovaskulär	0,2-5
Endokrine Hypertonie	
Primär Hyperaldosteronismus	0,3
Cushing-Syndrom	<0,1
Phäochromozytom	<0,1
Orale Kontrazeptiva	0,5-1
Andere	0,2

Eine besondere Bedeutung kommt der renovaskulären Hypertonie zu, denn sie ist die häufigste heilbare und damit die wichtigste sekundäre Hypertonieform. Der Begriff renovaskuläre Hypertonie bezeichnet eine Form des Bluthochdruckes, die durch Minderperfusion einer oder beider Nieren aufgrund eines Strömungshindernisses in den versorgenden Nierenarterien bedingt ist. Die Prävalenz der renovaskulären Hypertonie wird mit 0,2-5 % aller Hypertonieformen angegeben. Bei Patienten mit schwerer bzw. therapierefraktärer Hypertonie oder in spezialisierten Ambulanzen liegt die Prävalenz sogar bei bis zu 45%. Eine Zusammenfassung möglicher Ursachen des renovaskulären Hypertonus sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tab. 2 : Ursachen des renovaskulären Hypertonus nach Löhr [63]

1. Angeborene Gefäßveränderungen
Angiome
Aneurysmen
Coarctatio aortae abdominalis
2. Erworbene Gefäßveränderungen
Degenerative Gefäßprozesse, meist arteriosklerotisch bedingt
Fibrodysplasie (hormonelle, Östrogene)
Systemerkrankungen
Autoimmunerkrankungen
Diabetes mellitus
Zustand nach Nierentransplantation mit sekundärer Gefäßstenose
Intrarenale Blutung durch toxische Agentien
Perirenale Blutung, Nierentrauma und Folgezustände
Essentielle Hypertonie

Etwa 95% der Fälle von renovaskulärer Hypertonie sind durch Nierenarterienstenosen bedingt. Von diesen 95% sind etwa 90% durch eine Atherosklerose und 10% durch eine fibromuskuläre Dysplasie bedingt [90]. Die atheriosklerotische Nierenarterienstenose kommt häufig bei älteren Patienten mit neu aufgetretener Hypertonie bzw. Aggravation einer längerfristig bekannten Hypertonie vor. Sie ist durch Plaques charakterisiert und von der Lokalisation her nahe dem Abgang der Nierenarterie von der Aorta gelegen oder im proximalen Nierenarteriensegment [34]. Männer sind öfters betroffen als Frauen. In den meisten Fällen besteht gleichzeitig eine generalisierte Atheriosklerose. Die häufigsten Risikofaktoren sind (entsprechend der generalisierten Atheriosklerose) Rauchen, Diabetes Mellitus und Hypercholesterinämie.

Dagegen sind bei der Nierenarterienstenose vom fibromuskulären Typ vorwiegend Frauen zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr betroffen [90]. Hier ist die Stenose eher distal im mittleren Drittel der Nierenarterie gelegen. Die Ätiologie ist noch unbekannt, eine genetische Disposition und hormonelle Einflüssen werden vermutet. Obwohl der Befall der Nierenarterie am häufigsten ist, können auch andere große Gefäße wie Aorta, Illiakalarterien, die Hauptabgänge des Truncus coeliacus, die Karotiden und auch koronare Gefäße betroffen sein.

1.3 Pathophyiologie der renovaskulären Hypertonie

Schon im 19. Jahrhundert wurde der Niere eine mögliche Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung einer Hypertonie zugewiesen. Aber erst 1934 konnte GOLDBLATT [32] bei Hunden zeigen, dass die einseitige Einengung der Nierenarterie eine Verminderung der Nierendurchblutung und einen Anstieg des systemischen Blutdrucks bewirkte, der nach einer Perfusionsnormalisierung reversibel war. Die Aufdeckung des Renin-Angiotensin-Mechanismus gelang BRAUN-MENENDEZ [11] sowie PAGE und HELMER [79] im Jahre 1940.

Über den Mechanismus der Blutdruckerhöhung bei renovaskulärer Hypertonie besteht inzwischen weitgehend Einigkeit. Im Mittelpunkt steht die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems. Als Folge der Lummeneinengung der Nierenarterien, die mindestens 70% betragen muss, kommt es zu einer Minderdurchblutung der Niere, welche die vermehrte Freisetzung von Renin aus dem Juxtaglomerulären Apparat zur Folge hat. Renin spaltet dann aus hepatisch synthetisiertem Angiotensinogen das Angiotensin I ab, welches durch das Angiotensin Converting Enzym (ACE) in das blutdruckwirksame Angiotensin II umgewandelt wird. Dieses Hormon kann über zwei verschiedene Angriffsmechanismen die Hypertonie auslösen:

1. Einerseits wirkt Angiotensin II direkt über die spezifischen AT1-Rezeptoren vasokonstriktorisch. Diese Wirkung von Angiotensin II tritt systemisch auf, das den blutdrucksteigernden Effekt erklärt. Im Bereich der Nierenstrombahn kommt es insbesondere am Vas efferens zu einer Vasokonstriktion, dadurch zu einer Erhöhung des intraglomerulären Kapillardrucks und einer (kompensatorischen) Steigerung der Filtrationsleistung.
2 Der zweite wichtige Effekt von Angiotensin II ist die Retention von Natrium und Wasser, indem es die Natriumrückresorption am proximalen Tubulus direkt stimuliert und eine Aldosteronfreisetzung aus der Nebennierenrinde bewirkt, wobei Aldosteron den Transport von Natrium im Sammelrohr erhöht. Es kommt zur gesteigerten Empfindlichkeit der Arteriolen auf vasokonstriktorische Reize.

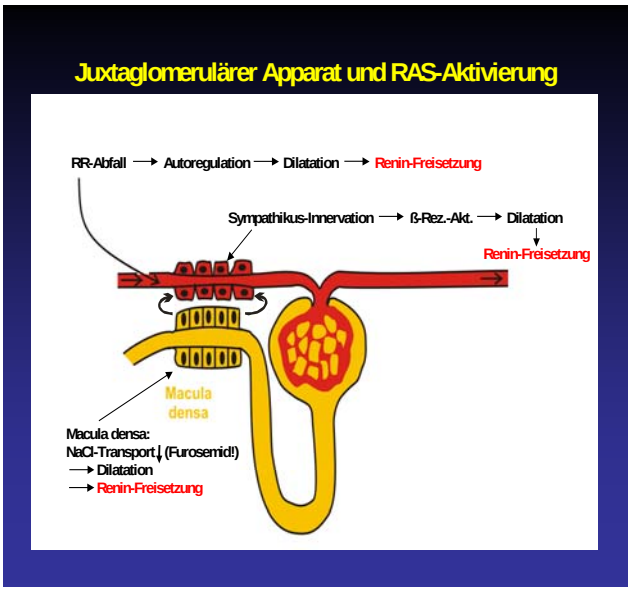


Abb. 3: Pathomechanismus der RVH als Folge der Aktivierung der RAAS sowie neurohumorale Interaktionen
(Persönliche Mitteilung Prof. Dr. med. Jürgen Holz, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, 2004)
RVH = Renovaskuläre Hypertonie
RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteron System werden weitere Regelkreise erwähnt, die bislang weniger erforscht sind, nämlich die Noradrenalin-Freisetzung, das renale Prostaglandin-System und das Kallikrein-System.

Alle drei Systeme unterliegen der Regulation durch nervöse, hormonelle und lokale Einflüsse. Obwohl über die genaue physiologische Interaktion der renalen Prostaglandin- und Kallikrein-Systeme noch Unklarheit besteht, darf angenommen werden, dass beide Systeme mit dem RAAS-System an der Regulation der Salz-Wasser-Homöostase und des Blutdrucks beteiligt sind. Dies geschieht über synergistische und antagonistische Effekte bezüglich der Natrium- und Wasserbilanz sowie der Einstellung des Gefäßwiderstandes. In der folgende Abbildung erfolgt eine vereinfachte Darstellung dieses Regelkreises.

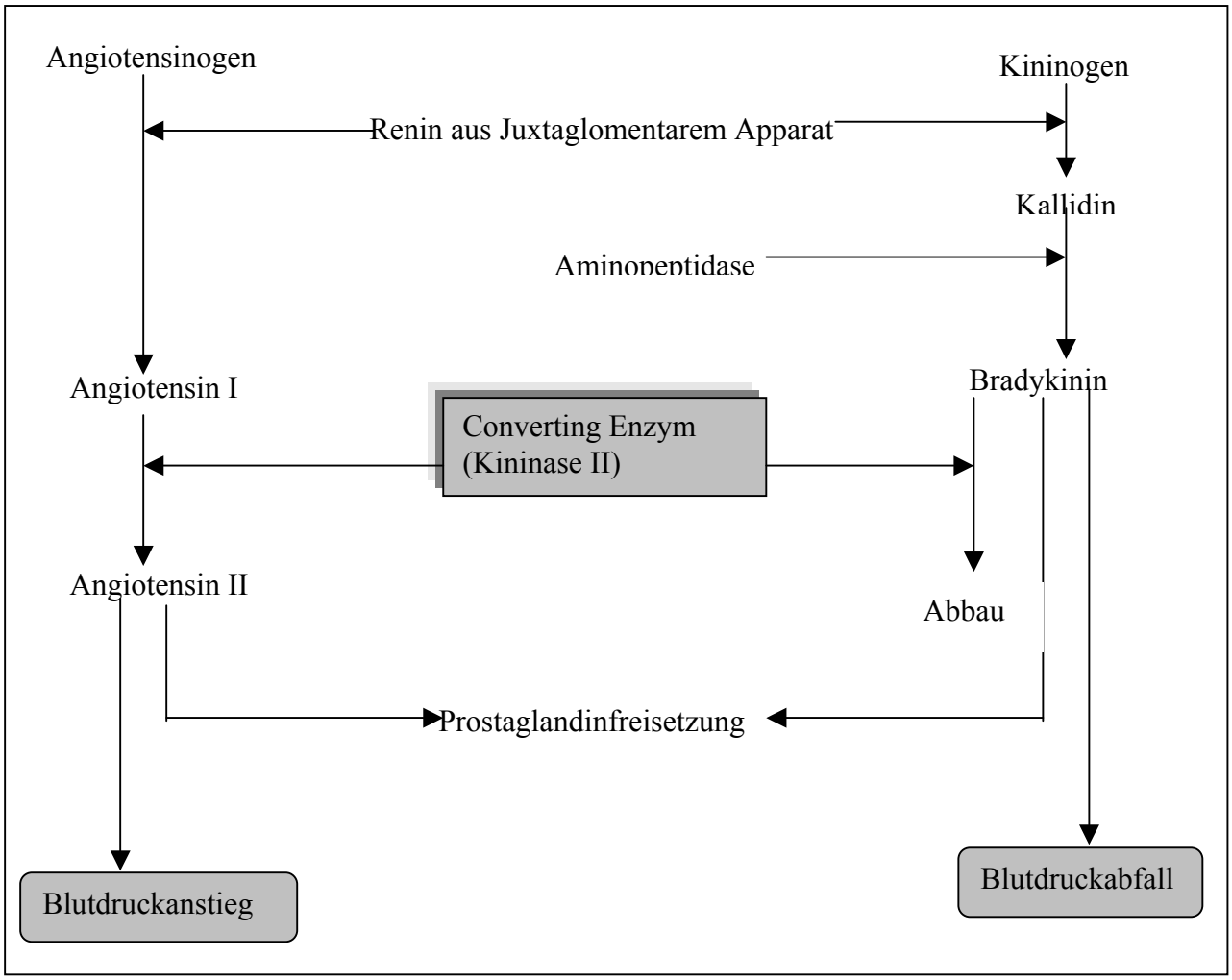


Abb. 4:Interaktion zwischen Kinin-Kalikrein- , RAAS- und Prostaglandin-Sytemen in der Blutdruckeinstellung
RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

1.4 Die Perkutane Transluminale Angioplastie

Die renovaskuläre Hypertonie ist die wichtigste Hypertonieform, die durch interventionelle radiologische, angiologische oder gefäßchirurgische Maßnahmen erfolgreich therapierbar und auch zum Teil heilbar ist. MAXWELL und PROZAN [69] sprachen 1962 schon folgende Definition der renovaskulären Hypertonie aus: „Renovascular hypertension is caused by an occlusive disease of the renal arterial vasculature, which is potentially curable by either reconstructive surgery or by nephrectomy."

Auf der Grundlage der Arbeiten von DOTTER und JUNDKINS [26] in den 60er Jahren entwickelte GRÜNTZIG einen speziellen Dilatationskatheter und therapierte damit erstmals 1977 erfolgreich eine renovaskuläre Hypertonie [35]. Diese relativ wenig invasive Methode hat durch ihre geringe Letalität, die beliebige Wiederholbarkeit und ihre guten Ergebnisse bei vergleichbar geringen Kosten inzwischen weite Verbreitung gefunden [117].
In der Therapie der Hypertonie und der Niereninsuffizienz bei Patienten mit Nierenarterienstenose tritt der chirurgische Aspekt heute durch die Möglichkeit der interventionellen Angioplastie, mit oder ohne Stentimplantation deutlich in den Hintergrund. Diese Tatsache wurde auch schon vor 10 Jahren durch Jensen [49] festgestellt. Trotzdem ist das Vorgehen bei NAS heutzutage immer noch umstritten. In der Fachliteratur findet sich eine Vielzahl von Fallbeschreibungen, aber auch Studien über primäre, mittel- bis langfristige Ergebnisse sowie Diskussionen um alternative Behandlungsmöglichkeiten. Viele Experten sind gegen die Dilatation, da inzwischen sehr gute Blutdruckmedikamente wie die ACE-Hemmer vorhanden sind, mit denen der Blutdruck einstellbar ist. Die 2000 publizierte prospektiv randomisierte DRASTIC-Studie [110] wirft sogar die Frage auf, ob eine rein medikamentöse Behandlung bei Nierenarterienstenose nicht ebenso effektiv ist wie eine Intervention. Aber diese Medikamente müssen lebenslang eingenommen werden und können auch im Langzeitverlauf bei bereits aufgetretener Nierenfunktionsstörung weder die Nierenfunktion verbessern, noch deren progressiven Verlust verhindern.

Wir selbst haben den klinischen Eindruck, dass die Nierenarteriendilatation durchaus erfolgreich ist. Unsere Erfahrung hier in Ulm zeigte bislang sehr gute Ergebnisse in Einzellfällen im Bezug auf Verbesserung des Blutdrucks und der Nierenfunktion nach der

Dilatation. Patienten, die bereits dialysepflichtig waren, konnten sogar die Nierenfunktion wiedererlangen.

1.5 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit, die sich auf die Erfahrung des zwischen 1991 und 2000 an der Ulmer Universitätsklinik behandelten Patientenkollektivs stützt, soll unseren Eindruck bestätigen oder widerlegen und einen Beitrag zum Thema „Vorgehen bei Nierenarterienstenose“ leisten. Es ist Zielsetzung dieser Studie, aus den Ergebnissen die Frage zu beantworten, welcher Stellenwert der PTA zukommt im Bezug auf die Behandlung der Nierenarterienstenose und den daraus resultierenden Bluthochdruck und progressiven Verlust der Nierenfunktion.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

Unser Patientenkollektiv bestand aus 57 Patienten mit hämodynamisch wirksamen Nierenarterienstenosen. Als hämodynamisch wirksam galt eine Nierenarterienstenose von mehr als 70% in der direkten Arteriographie [29,31,65,96]. Die Patienten wurden zwischen 1991 und 2000 im Bereich der Angiologie, der Abteilung Innere Medizin II der medizinischen Universitätsklinik in Ulm, mittels Perkutaner Transluminaler Angioplastie behandelt. Es handelte sich um 43 Männer und 13 Frauen im Alter zwischen 20 und 78 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag bei 61 Jahren (+/-13). Es mussten 8 Patienten hauptsächlich aufgrund mangelhafter Daten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Abbildung 6 zeigt detailliert die Alterstruktur im untersuchten Patientenkollektiv.

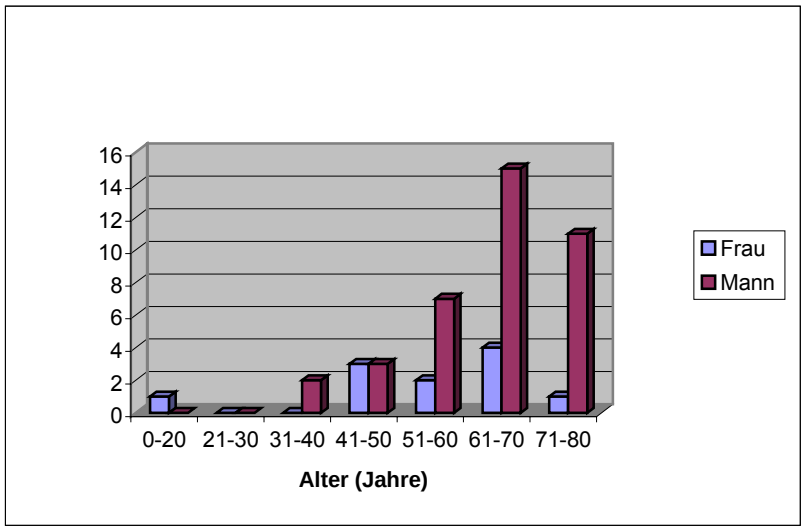


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs im Bezug auf Alter und Geschlecht n= 49

2.1.1 Comorbiditäten und Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zusätzlich zum relativ hohen Alter hatten die Patienten multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren und Comorbiditäten. So hatten 30 Patienten eine Raucheranamnese, 25 eine Hyperlipidämie, 19 eine Adipositas und 11 einen Diabetes mellitus. Die arterielle Hypertonie kam bei allen zusätzlich belastend hinzu. Neben der Hypertonie hatten drei der Patientinnen mit Nierenarterienstenose vom fibromuskulären Typ einen Nikotinabusus als weiteren Risikofaktor. Bei der vierten Patientin war die Hypertonie die einzige Begleitserkrankung.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren erklären auch das Vorhandensein einer oder mehrerer weiterer Gefäßerkrankung im Sinne von Koronare Herzkrankheiten, periphere Arterielle Verschlusskrankheiten und Zerebrovaskuläre Insuffizienz bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Intervention (ca. 76%). Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der Comorbiditäten und CVRF in der gesamten Patientenkollektiv.

Tab. 3: Comorbidität und Risikofaktoren im Patientenkollektiv (n = 49)

Comorbiditäten	Anzahl	Prozent
Arterielle Hypertonie	49	100
Niereninsuffizienz	22	45
Hyperlipidämie	25	51
Adipositas	19	40
Diabetes Mellitus	11	25
Raucheranamnese	30	60
Koronare Herzkrankheit	21	51
Periphere Arterielle Verschlusskrankheit	15	37
Zerebrovaskuläre Insuffizienz	9	22

Um die Korrelation zwischen Anzahl der Risikofaktoren und Auftreten der Nierenarterienstenose darzustellen, wurde das Patientenkollektiv nach Anzahl der Risikofaktoren unterteilt . Aus der Abbildung 7 ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patienten 2-3 Risikofaktoren hatten.

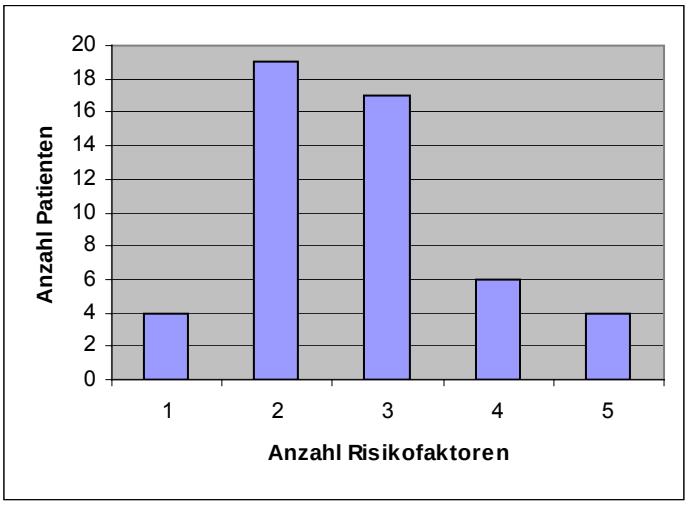


Abb. 6**:** Anzahl Risikofaktoren bei n = 49 Patienten

2.1.2 Stenosecharakteristika

In 4 Fällen (8%) handelte es sich um eine Nierenarterienstenose vom fibromuskulär dysplastischen Typ. Dies waren Frauen in relativ jungen Alter (20, 41, 43, 55 Jahre) und die Stenosen waren auch typischerweise im distalen Drittel lokalisiert bis auf eine Patientin, bei der eine langstreckige Stenose vorlag [90]. Zwei weitere Patienten hatten eine transplantierte Niere. Bei einem Patienten kam es 7 Jahren nach Nierentransplantation zum thromboembolischen Verschluss der Transplantatarterie auf dem Boden einer Herzrhythmusstörung, welche durch Lysetherapie erfolgreich behandelt wurde. Der Patient wurde deshalb von der Auswertung ausgeschlossen. Bei einem anderen Patienten fiel erstmalig nach Nierentransplantation eine Hypertonie auf. Angiographisch wurde eine hochgradige Stenose im Bereich der Anastomose festgestellt. Bei den restlichen 44 Patienten (90%) wurde aufgrund der Bildgebung eine atheriosklerotische Genese der Nierenarterienstenose angenommen. Es handelte sich in 95% um eine Ostiumstenose.

Insgesamt 33 Patienten hatten eine unilaterale Stenose und 16 eine bilaterale Stenose. Bei einem Patienten war die linke Niere über 3 Gefäße versorgt, wovon die obere und mittlere Polarterien hochgradig stenosiert waren, während die untere subtotal verschlossen war.

Der Stenosegrad konnte bei 43 Patienten exakt ermittelt werden. 34 Arterien hatten eine Stenose zwischen 70% und 95%. Bei 6 Arterien bestand eine subtotale Stenose, das heißt eine Stenose von mehr als 95% und 3 Gefäße waren total verschlossen. Abbildung 8 zeigt eine Zusammenfassung der Stenosecharakteristika.

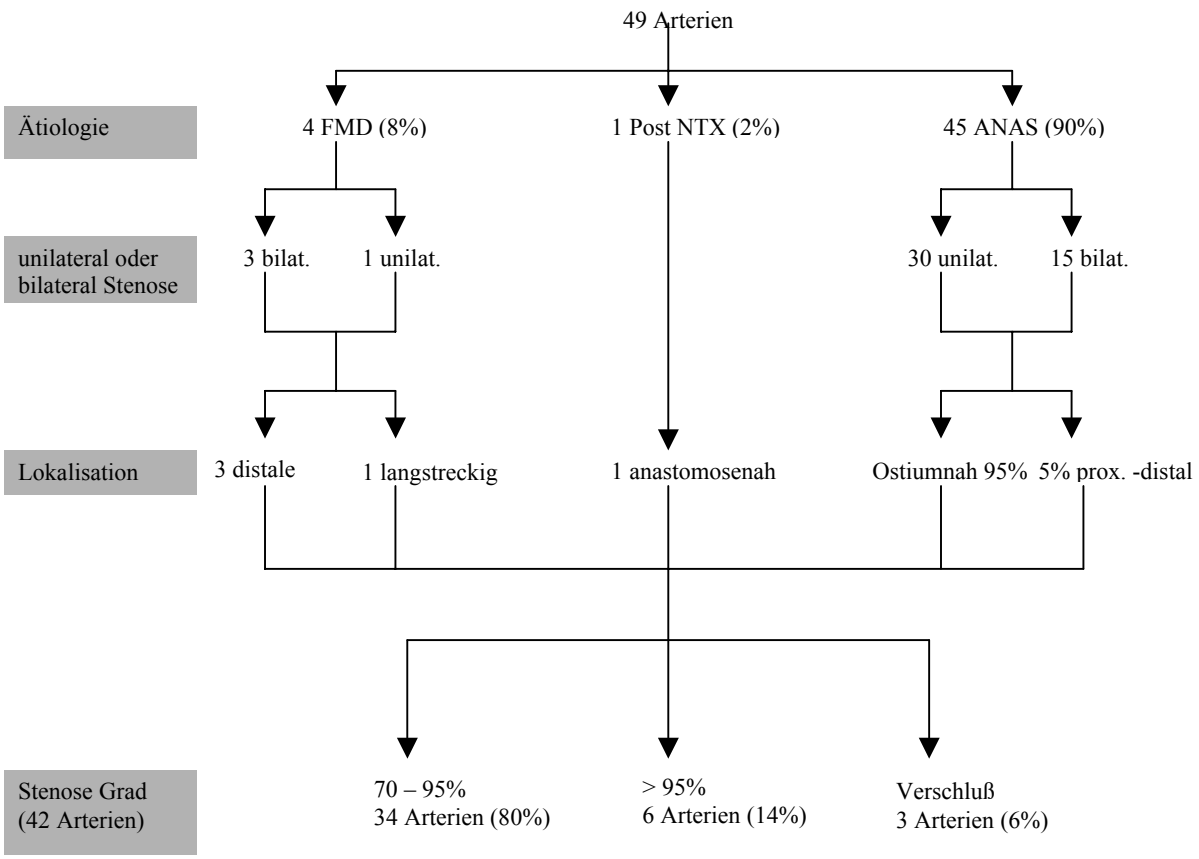


Abb. 7: Zusammenfassung der Stenosecharakteristika

FMD= Fibromuskuläre Dysplasie

NTX= Nierentransplantation

ANAS= Atheriosklerotische Nierenarterienstenose

bilat= bilateral

unilat= unilateral

2.1.3 Blutdruck vor PTA

Alle Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, definiert als ein Blutdruck höher als 140/90 mm Hg entsprechend der Definition der WHO/ISH 1999. Einige hatten sogar mehrmals eine hypertensive Krise in der Vorgeschichte (Blutdruck höher als 230/ 130 mmHg, mit Lungenödem oder zerebraler Symptomatik). In Tabelle 6 sind die verschiedene Blutdruckkategorien dargestellt.

Tab. 4: Blutdruckkategorien nach WHO/ISH,1999

Blutdruck (mmHg)	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Hochnormal	130-139	85-89
Bluthochdruck Stadium 1 Stadium 2 Stadium 3	 140-159 160-179 ≥180	 90-99 100-109 ≥110

Bei 46 Patienten konnte der Blutdruckwert vor PTA ermittelt werden. 11 Patienten (24%) befanden sich im *Stadium 1*, 10 (22%) in *Stadium 2* und 22 (48%) im *Stadium 3* der Hypertonie. Der durchschnittliche Blutdruck betrug systolisch 178 mmHg (± 31) und diastolisch 96 mmHg (± 17).

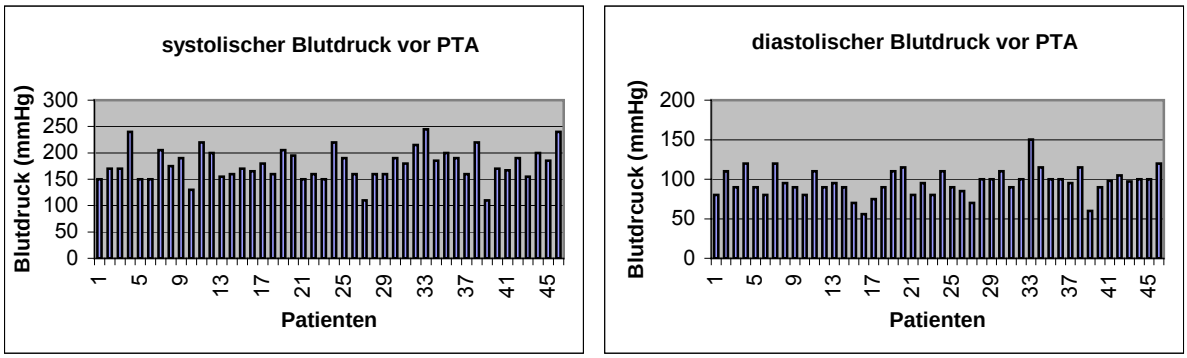


Abb. 8: Systolische und diastolische Blutdruckwerte bei n = 46 Patienten vor PTA

PTA = Perkutanen Transluminalen Angioplastie

2.1.4 Blutdruckmedikamente

Die am häufigsten verordneten Antihypertensiva waren Diuretika, Beta-Blocker, Kalziumantagonisten, Alpha-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sowie Kombinationspräparate. Für 36 Patienten war es möglich, die Anzahl der Blutdruckmedikamente vor PTA zu ermitteln**.** Jeder Patienten erhielt 0 bis 5 verschiedene Antihypertensiva , im Durchschnitt 2,6 (± 1,3).

2.1.5 Nierenfunktion vor PTA

Die Nierenfunktion wurde anhand des Kreatininwertes im Serum abgeschätzt. Für 45 Patienten konnte der Kreatininwert vor PTA ermittelt werden. Im Median betrug das Kreatinin 132 umol/ l (63-761)**.** 22 Patienten (45%) hatten eine Niereninsuffizienz (Kreatinin > 132 µmol/l). Der mediane Kreatininwert bei dieser Untergruppe lag bei 298 umol/l (132-761).

Abschließend ist in folgende Tabelle eine Übersicht über die Patientencharakteristika dargestellt.

Tab. 5: Übersicht über Patientencharakteristika

Charakteristika	Anzahl MW ± SD	Min-Max
Geschlecht (%)		
Männer	38 (78)	
Frauen	11(22)	
Alter (Jahr)	61 ± 13	20-78
Systolische Blutdruck (mm Hg)	178 ± 31	110-245
Diastolische Blutdruck (mm Hg)	96 ± 17	96-150
Blutdruckmedikamenten (Anzahl der Substanzklassen)	2,6 ± 1,3	1-5
Kreatinin (µmol/l)	132	63-761
Niereninsuffizienz (%)	22(45)	
Serumkreatinin (µmol/l)	298	132-761

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

Min = Minimum

Max = Maximum

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Datenerfassung

Es wurden alle Interventionen an den Nierenarterien retrospektiv ausgewertet, die im Bereich der Angiologie der Abteilung Innere Medizin II, der medizinischen Universitätsklinik in Ulm durchgeführt wurden. Ausgehend vom elektronischen Dokumentationssystem im Herzkatheterlabor, wo diese Untersuchungen und Interventionen stattfinden, wurden die Patientenakten herausgesucht, eingesehen und ausgewertet. Ergänzend zu den Daten aus den Akten schickten wir Fragebögen an den behandelnden Arzt oder nahmen telephonischen Kontakt mit den Patienten oder Angehörigen auf und konnten so weitere Auskunft erfragen. Diese Daten wurden mit einem Tabellenkalkulationsprogramm dokumentiert. Neben den demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Grundkrankheit, Gewicht und Comorbidität wurden die Verlaufsdaten dokumentiert. Am Verlauf interessierte uns vor allem der Blutdruck, die Kreatininkonzentration im Serum, die antihypertensive Therapie (Medikamenten-Anzahl in Substanzklassen). Weiterhin die Notwendigkeit einer Dialyse und das Langzeitüberleben.

Der Verlauf wurde in 3 Phasen eingeteilt: Phase (1) vor Dilatation, Phase (2) unmittelbar nach Dilatation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus und Phase (3) im Langzeitverlauf. Unterschiede zwischen den zeitlich jeweils 3 Phasen wurden für jeden Patienten in Bezug auf die oben erwähnten Parameter dokumentiert. Für Patienten mit Niereninsuffizienz wurde in Phase (3) zusätzlich der beste erreichte Kreatininwert nach Dilatation erfasst. Bei Patienten, bei denen mehrere Angioplastien durchgeführt wurden, galt der Zeitpunkt der ersten PTA als Beginn des Nachbeobachtungszeitraums.

2.2.2 Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA) einer Nierenarterienstenose

Die Indikationsstellung zur Perkutanen Transluminalen Angioplastie einer Nierenarterienstenose erfolgte im Rahmen eines Konsils zwischen Nephrologen und den Interventionskardiologen, die auch den Eingriff durchführten. Die Grundlage zur Planung der Untersuchung und Intervention bildete das vorliegende radiologische Arteriogramm.

Bei 25 Patienten wurde die Indikation zur PTA aufgrund einer Hypertonie gestellt. Bei 20 Patienten war die Intervention wegen einer gleichzeitig bestehenden Nierenfunktionseinschränkung indiziert. In dieser zweiten Gruppe wurde in 4 Fällen ein

Ansteigen der Kreatininkonzentration bzw. das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz nach Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmer und dann aber eine Verbesserung nach Absetzen beobachtet, was die hämodynamische Wirksamkeit der Stenose bewies und die Indikationsstellung zur PTA zusätzlich bestätigte. Bei 3 Patienten erfolgte die Therapie eher unter der Zielsetzung, eine progrediente Niereninsuffizienz aufzuhalten. Bei einem Patienten fehlten Angaben.

a) Durchführung der perkutanen transluminalen Angioplastie

Vorbereitung der Patienten

Nach Indikationsstellung und Überprüfung der vorliegenden klinischen Parameter, deren Kenntnis für die Durchführung einer Perkutanen Transluminalen Angioplastie von Bedeutung sind (Blutbild, Retentionsparameter, Gerinnungsstatus), erfolgt die Aufklärung über die Notwendigkeit, Ablauf und mögliche Komplikationen des Eingriffs, das postinterventionelle Procedere sowie alternative Therapiemöglichkeiten mit Dokumentation und schriftlicher Einwilligung des Patienten mindestens einen Tag vor Untersuchung.

Am Untersuchungstag bleibt der Patient nüchtern. Der vor Intervention angelegte venöse Zugang erlaubt durch ausreichende Hydratration nicht nur die Vorbeugung einer möglichen Nierenschädigung durch die Nephrotoxizität des Kontrastmittels, sondern auch eine medikamentöse Kontrolle von möglichen Blutdruckschwankungen während der Intervention.

Technische Durchführung der perkutanen transluminalen Angioplastie

Nach Punktion der rechten oder linken Arteria femoralis in Lokalanästhesie und Einbringen eines Führungsdrahtes erfolgt die Platzierung einer Schleuse in Seldinger-Technik (5F oder 6F Schleuse) und 5000 IE Heparin werden intraarteriell appliziert. Dabei ist ein ACT > 200 Sekunden erwünscht.

Optional kann über die Schleuse ein 5F oder 6F Pigtailkatheter in die Aorta abdominalis eingeführt und eine Übersichtsaortographie zur Darstellung der Nierenetage durchgeführt werden. Danach erfolgt eine selektive Sondierung der stenosierten Nierenarterie bis zur Stenose und eine Dokumentation des Befund zur Ermittlung des relevanten Gefäßquerschnittes. Hierzu verwendet man einen 5F oder 6F Diagnostik Katheter, wie zB. Judkins rechts 4 cm oder Sidewinder II oder auch LIMA.

Die selektive Darstellung erfolgt mit Kontrastmittel und jeweils in 2 Ebenen (AP und 30° RA0 und LAO).

Danach wird dieser Katheter über den Führungsdraht gegen einen Dilatationskatheter, in der Regel ein 7F Führungskatheter (z.B. RDC 1) ausgetauscht und das Ostium wird sondiert. Die Auswahl des Dilatatonskatheters und gegebenenfalls des Stents ist dabei abhängig vom Durchmesser des Gefäßes und der Länge der Stenose. Anschließend wird die Stenose mittels eines Führungsdrahtes von 0,014 mm passiert und anschließend dilatiert. Verschiedene Drähte stehen zur Verfügung: Floppy, BMW.
Während der gesamten Intervention werden die Vitalfunktionen des Patienten anhand EKG, Blutdruck und Pulsoxymetrie überwacht.

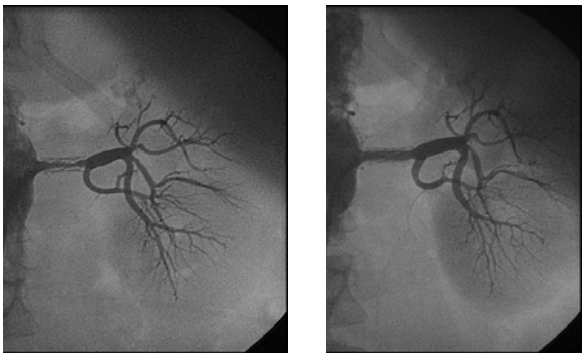


Abb. 9: Bild einer Nierenarterienstenose (in Stent Restenose) vor (linkes Bild.) und nach (rechtes Bild.) der Dilatation

Komplikationen

Die Durchführung einer perkutanen transluminalen Angioplastie ist grundsätzlich als relativ komplikationsarm einzuschätzen. Prozentuale Angaben über die Häufigkeit von Komplikationen bleiben unzureichend vergleichbar, so lange bei den Arbeitsgruppen einheitlichen Maßstäben in der Beurteilung einer Komplikation fehlen. Nach den Kriterien der „Guidelines for the Reporting of Renal Artery Revascularization in Clinical Trials“ [89] sind Komplikationen zu klassifizieren anhand ihres Schweregrades und der klinischen Folgen für den Patienten. Hieraus resultieren folgende Definitionen:

„Major Complications“: Diese als schwerwiegend zu bezeichnete Komplikationen führen zu zusätzlichen und ungeplanten Prozeduren oder Eingriffe oder zum verlängerte Krankenhaus-aufenthalt. Im schlimmsten Fall kann es sogar zum Tod kommen, wobei ein Tod innerhalb 30

Tage nach PTA oder während des gleichen stationären Aufenthaltes als Komplikation der Intervention einzustufen ist.

„Minor Complications“ dagegen führen zwar zur zusätzlichen Morbidität oder zusätzliche Belastung des Patienten erfüllen aber nicht die Kriterien einer „major Complication“.

Die Mortalität der endovaskulären Ballondilatation wird in der Literatur mit 0,5% bis 2% angegeben [16,48,85,118] Eine Zusammenfassung der Komplikationen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 6: Komplikationsmöglichkeiten der PTA nach Ihren schweren Grade (nach GRAVCT)

Complications	
Mayor	Minor
*Thrombotische oder thromboembolische Gefäßverschlüsse mit Notwendigkeit einer Lyse Therapie oder chirurgische Intervention *Dissekation mit der Folge von Gefäßverschluss * Hämatom oder retroperitoneale Blutung mit Notwendigkeit einer operativen Ausräumung. *Transfusionspflichtige Blutungen *akuter und persistierender Kreatininanstieg von >20% des Ausgangswertes *Cholesterinembolie *Tod innerhalb 30 Tage oder im Rahmen der gleichen Krankenhausaufenthalt	*femoral Hämatomen ohne Inteventionsbedarf *Ekchymose *Nervenschädigung im Bereich der Haut *Leichte Hämatokritabfall ohne Notwendigkeit einer Transfusion oder Verlängertem Krankenhausaufenthalt *Transiente Kreatininanstieg < 20% des Ausgangangswertes

GRVACT = Guidlines vor the reporting of renal artery revascularization in clinical trials

PTA = Perkutanen Transluminalen Angioplastie

Nachbetreuung

Mit der Anlage eines Druckverbandes über der Punktionsstelle ist die endovaskuläre Intervention beendet. Dieser Verband wird in der Regel am nächsten Tag entfernt. Ein Kreislaufmonitoring (kontinuierliche Blutdruckmessung) und medikamentöse Nachbehandlung bilden den Rahmen der unmittelbaren postinterventionellen Nachsorge. Bei der medikamentösen Therapie handelt sich um Aspirin 100 mg/d dauerhaft (bei Patienten, die vor Intervention nicht schon unter Aspirintherapie standen wird initial 500 mg Aspirin i.v zur Intervention zusätzlich appliziert). Bei Stentimplantation wird 300 mg Clopidogrel zur Intervention verabreicht und anschließend wird die Therapie mit 75 mg/d für mindestens 6 Wochen fortgesetzt.

Nach durchgeführten PTA wurden die meisten Patienten im Verlauf in Abständen von circa 3-6 Monaten in der nephrologischen oder angiologischen Ambulanz der Uniklinik Ulm

nachbetreut. Andere Patienten wurden durch den Hausarzt nachbetreut. Die Kontrolle erfolgte anhand klinischer sowie laborchemischer Kriterien. Bei Hinweisen auf eine mögliche Restenosierung, wie z.B. Verschlechterung des Blutdrucks oder der Nierenfunktion, wurden die Patienten zur weiteren Abklärung in die Nierenambulanz überwiesen bzw. erneut stationär aufgenommen.

b) Bewertungskriterien für den Erfolg der PTA

Es wurde die technische Durchführbarkeit (Erfolg bzw. Misserfolg) der endovaskulären Ballondilatation, das Blutdruckverhalten, die Nierenfunktion und die Zahl der verordneten Antihypertensiva analysiert.
Zur Beurteilung der Therapieergebnisse wurden die Verlaufsparameter (Blutdruck, Kreatininkonzentration, Anzahl der verordneten Antihypertensiva) als Durchschnittswert in der Zeit unmittelbar nach PTA bis zur stationären Entlassung (Phase 2) und im Langzeitverlauf (Phase 3) dargestellt. Hierbei wurden immer die Parameter vor PTA mit den zugehörigen Werten nach PTA verglichen.

In der Phase 3 erfolgte neben der Analyse der durchschnittlichen Veränderungen der einzelnen Kontrollparameter im gesamten Patientenkollektiv zusätzlich eine individuelle Patientenanalyse. Hierzu erfolgte die Klassifikation des Therapieerfolges der endovaskulären Intervention hinsichtlich des Blutdruck nach den Kriterien der „GRAVCT“. Hiernach sind Heilung , Besserung und Versagen wie folgt definiert:

Heilung: diastolischer Blutdruck < 90 mmHg und systolischer Blutdruck< 140 mmHg, ohne antihypertensive Medikation
Besserung: diastolischer Blutdruck < 90 mmHg und/oder systolischer Blutdruck < 140 mmHg mit gleicher oder reduzierter antihypertensiver Medikation oder Verringerung des diastolischen Blutdrucks von mindestens 15 mmHg mit gleicher oder reduzierter antihypertensiver Therapie im Vergleich zum Ausgangsbefund
Versagen: wenn keine Veränderung oder keine der aufgezeigten Therapieziele erreicht wurden
Positiver Effekt: Heilung oder Besserung

Nach den Richtlinien der „GRAVCT“ wird zur Beurteilung der Einfluss der PTA auf die Nierenfunktion die GFR herangezogen. Uns standen statt dessen die Kreatininwerte zur Verfügung. Daher wurde die Beeinflussung der Nierenfunktion durch die endovaskuläre Ballondilatation nach den von Weibull (1991) modifizierten Kriterien der „ Cooperative Study of Renovascular Hypertension“ bewertet [115]. Hiernach galt die Nierenfunktion als:

- verbessert, wenn das Serumkreatinin um mehr als 15% seines Ausgangswertes sank.
- unverändert, wenn der Serumkreatininspiegel +/- 15% des Ausgangsbefunds aufweist. Die Nierenfunktion wurde in diesem Fall als stabil betrachtet.
- In diesen beiden Fällen galt das Therapieergebnis als erfolgreich.
- Dagegen galt die Nierenfunktion bei Zunahme des Serumkreatinins um mehr als 15% als verschlechtert und das Therapieergebnis somit als erfolglos.

2.2.3 Statistik

Die Werte der individuellen Patienten wurden für die drei Phasen gemittelt und die arithmetischen Mittelwerte wurden auf statistische Unterschiede geprüft. Die Mittelwerte werden mit Standardabweichung (± SD) angegeben. Für Mittelwerte wurde den Student T-Test verwendet, für Median Werte den Vorzeichen-Rangsummen-Test von Wilcoxon und für den individuelen Vergleich der Werte der Vorzeichen-Test von Dixon und Mood, um statistisch signifikante Unterschiede festzustellen. Ein $p < 0,05$ galt als Grenze der statistischen Signifikanz.

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 57 Patienten erfasst, bei denen ein percutane transluminale Angioplastie der Nierenarterie wegen Stenose geplant war. Ausreichende Daten für die Studie lagen vor für 49 Patienten. Bei 2 Patienten war die PTA aufgrund eines totalen Verschlusses technisch nicht durchführbar. Insgesamt 47 Patienten erhielten eine Dilatation der Nierenarterienstenose, wobei zwei davon beidseitig behandelt wurden. Somit wurden insgesamt 49 PTAs durchgeführt. Bei 16 Interventionen wurde meist aufgrund elastischen Recoils**,** signifikanter Reststenose oder eines Dissekats primär ein Stent eingesetzt. In 4 weiteren Fälle erfolgte die Stentimplantation bei Re-intervention

3.1 Primärergebnisse

3.1.1 Technischer Erfolg / angiographischer Erfolg

Als erfolgreich galt die endovaskuläre Ballondilatation, wenn in der postinterventionellen Kontrollangiographie eine Residualstenose von weniger als 50% des Gefäßlumens nachgewiesen worden war. Entsprechend war die Intervention erfolglos bei einer Residualstenose von mehr als 50% oder auch, wenn ein während der Intervention aufgetretenes Dissektat nicht erfolgreich behandelt werden konnte.

Somit betrug die technische Erfolgsrate der PTA bei 49 Erstbehandlungen einer Nierenarterienstenose 90% (= Erfolg in 44 Fällen bei 42 Patienten). Alle 3 Patientinnen mit Nierenarterienstenose vom fibromuskulär-dysplastischen Typ konnten erfolgreich dilatiert werden. Ebenso erfolgreich war die durchgeführte Ballondilatation einer Arterienstenose nach Nierentransplantation.

Die PTA war technisch erfolglos in 5 Fällen (10%). Ursache für das Misslingen waren:
-Anatomische Gründe (2 mal): In einem Fall handelte es sich um einen extrem spitzwinkligen Abgang der Nierenarterie von der Aorta. Sowohl die transfemorale als auch die transbracchiale Sondierung misslang. In dem anderen Fall war der Gefäßverlauf im Stenosebereich geknickt.
-Dissektat (2 mal): In beiden Fälle kam es trotzt Stent-Einlage bei vorbestehender hochgradiger Niereninsuffizienz zum vollständigen Nierenversagen, welches eine

Dialysetherapie nötig machte. Einer dieser Patienten starb nach 3 Wochen, bei dem anderen wurde eine Kontrastmittel-Nephropathie diskutiert.
-Subtotale Stenose (1 mal): Bei einem weiteren Fall misslang die Intervention aufgrund eines vorbestehenden fast kompleten Verschlusses des Gefäßes.

a) Eigene Komplikationen

Die Komplikationsrate bei unseren Patienten betrug 12% bezogen auf die Zahl der Eingriffe. Nach den Kriterien der „GRAVCT„ kam es in 5 Fällen zu schwerwiegenden Komplikationen, sogenannte „major“ Komplikationen und in einem Fall zu einer „minor“ Komplikation. Es handelte sich meist um das Auftreten einer KM-Nephropathie. In 2 Fällen wurden diese durch vorsichtige Hydratation und Bilanzierung erfolgreich behandelt. Ein anderer Patient mit vollständigem Nierenversagen aufgrund KM-Exposition blieb jedoch dauerhaft dialysepflichtig. Dieser Patient hatte aber schon vor PTA eine deutliche beidseitige Nierenfunktionseinschränkung und die Intervention wurde aufgrund der schwerwiegende Komplikationen als erfolglose eingestuft.
Ein Dissekat führte zur Anurie und steigenden Retentioswerten mit der Notwendigkeit einer Hämodialyse. Dieser Patient verstarb 3 Wochen nach PTA. In einem weiteren Fall kam es ebenfalls zu einem Dissekat, was zunächst mit Stent erfolgreich behandelt wurde. Im Anschluss entwickelte sich jedoch ein Aneurysma Spurium mit einem deutlichen Hämatom der Leiste auf der Gegenseite. Es gab keinen Hinweis für ein retroperitoneales Hämatom und das Aneurysma wurde erfolgreich komprimiert. Im Verlauf kam es zum Wiederanstieg des initial abgefallenen Kreatinins mit der Notwendigkeit einer Hämodialyse. Die Nierenfunktion war ebenfalls bereits vor PTA deutlich eingeschränkt. Der Patient verstarb nach eine Woche.
Beim 6. Fall kam es 2 Tage nach Intervention zu einem starken Anstieg der Retentionswerte (Kreatininanstieg um das Vierfache), so dass mit einer Dialyse begonnen werden musste. Eine kontrastmittelinduzierte Genese des Nierenversagens erschient angesichts der fehlenden Reversibilität unwahrscheinlich, sodass biopsiert wurde. Die Histologie der Nierenbiopsie zeigte einen potentiell reversiblen Schaden ohne Hinweis auf Glomerulonephritis oder interstitielle Nephritis. Auch für eine vermutete Cholesterinembolie fand sich kein Hinweis. Da bis zur stationären Entlassung die Retentionsparameter rückläufig waren und die Restausscheidung durchweg gut war, wurde von einer Wiederherstellung der Nierenfunktion ohne Dialysepflicht ausgegangen. Im Verlauf konnte der Patient tatsächlich von der Dialyse wieder abkommen.

b) Restenose

Untersuchungen zur Erfassung eines Stenoserezidives wurden erst bei klinischer Verschlechterung nach anfänglichen Besserung veranlasst. Deshalb ist die Ermittlung der tatsächlichen Rezidivraten nicht möglich.

Unter diesen Bedingungen wurde in der Langzeitbeobachtung Rezidivstenosen bei 8 Patienten (18%) festgestellt. Die ersten Rezidive traten zwischen 4 und 36 Monate, im Median 9,5 Monaten nach PTA auf, wobei in 5 Fällen das Rezidiv innerhalb des ersten Jahres auftrat. Die Restenose wurde durch PTA mit Stent behandelt. Bei 3 dieser Patienten kam es im weiteren Verlauf innerhalb von 6 bis 12 Monaten zur erneuten Stenosierung im Stent. Bei einem dieser Patient erfolgte eine chirurgische Revaskularisierung im Sinne eines Nierenarterienbypasses. Bei einem anderen erfolgte bei der vierten Re-intervention schließlich eine Brachytherapie.

3.1.2 Unmittelbarer klinischer Effekt der PTA /Phase 2

Aufgrund der in 5 Fällen misslungenen PTA wurde die Auswertung mit n = 42 Patienten bezüglich der primären Ergebnisse fortgesetzt, wobei 1 Patient eine Woche nach PTA verstarb. In diesem Abschnitt werden die dokumentierten Verlaufsparameter in der Zeit unmittelbar nach PTA bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ausgewertet.

a) Blutdruck

Für 33 Patienten lag Datenmaterial vor, wobei es möglich war für 32 Patienten Blutdruckwerte vor und nach PTA zu vergleichen. Bei diese Patienten sankt der Blutdruck signifikant systolisch von 178 mmHg (±26) auf 151mmHg (± 24) ($P< 0,001$; Mittelwert der Differenrenzen 27 mmHg; STABW der Differenzen 32,87 mmHg.) und diastolisch von 99 mmHg (± 16) auf 85 mmHg (± 13) ($p < 0,001$; Mittelwert der Differenzen 15,97 mmHg; STABW der Differenzen 22 mmHg)

In folgenden Abbildung werden die Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks der einzelnen Patienten nach erfolgreicher PTA dargestellt. Systolischer und diastolischer Blutdruck fielen signifikant ab, aber es kam zu keiner Hypotension.

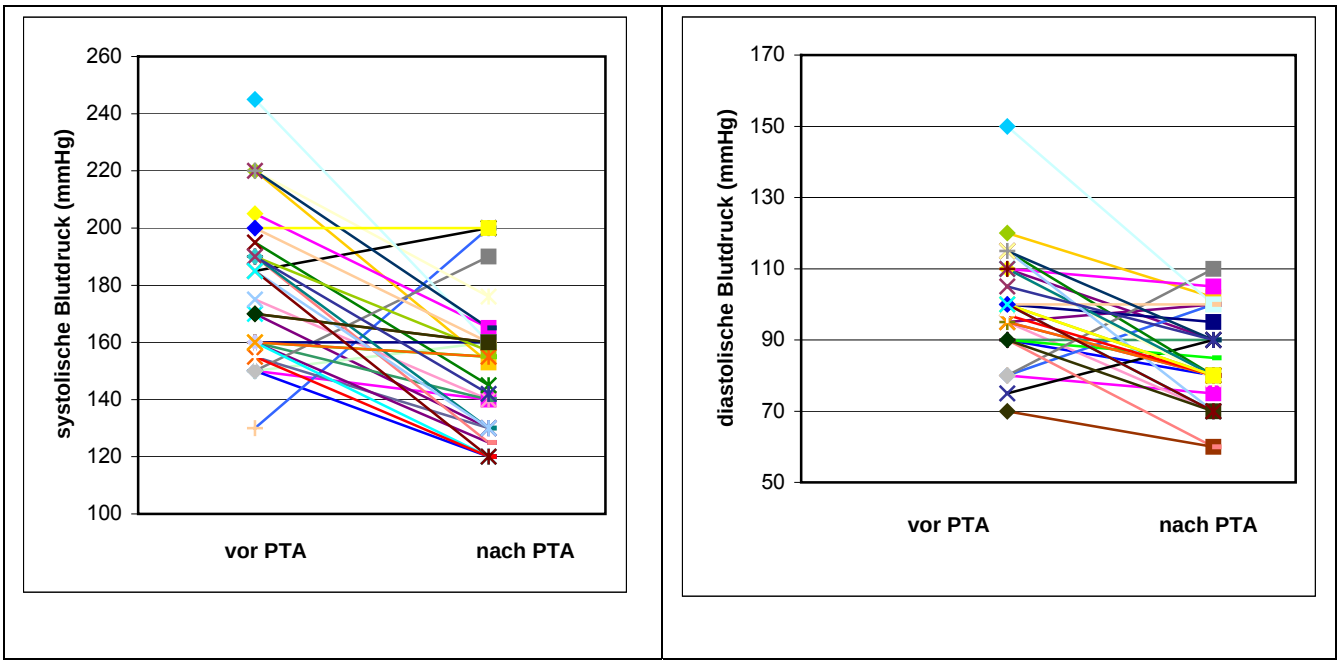


Abb. 10: Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks unmittelbar nach erfolgreicher Ballondilatation (n= 32, p< 0,001)

b) Soforteinfluss der PTA auf dem Medikamentenverbrauch.

Kurzfristig nach PTA bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus lag für 38 Patienten der durchschnittliche medikamentöse Bedarf unverändert bei 2,5 (± 1,2) verschiedenen Antihypertensiva Klassen (vor PTA: 2,6 (± 1,3)).

c) Kreatinin

Für diese Phase lagen die Kreatininwerte von 30 Patienten vor. Der Kreatinin blieb im Median stabil bis leicht erhöht von 118 umol/l (63-535) auf 126 umol/l (63-443). Der Unterschied war nicht signifikant (p = 0,3697).

In der folgenden Abbildung wird die Veränderung des Kreatinins bei den einzelnen Patienten nach erfolgreicher Ballondilatation dargestellt.

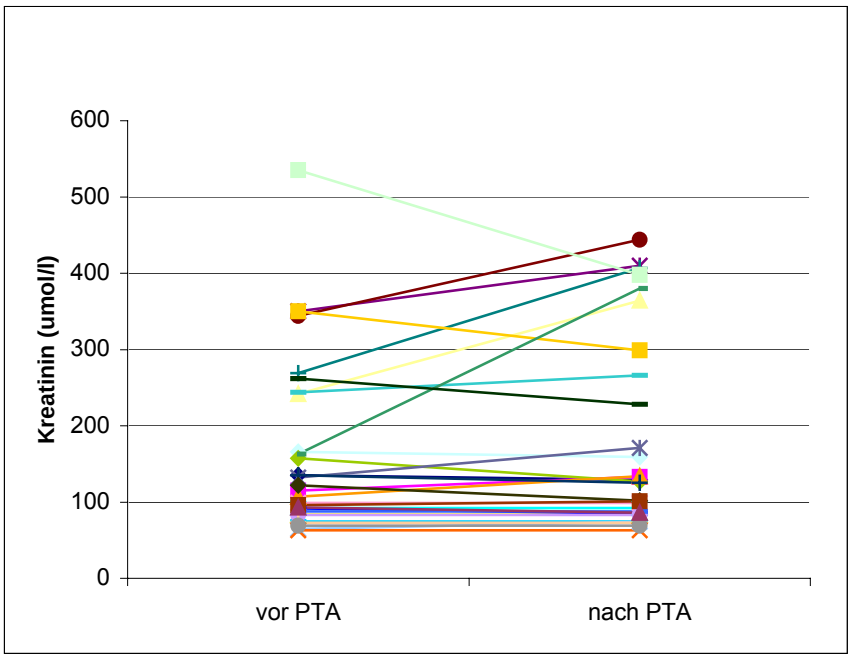


Abb. 11: Veränderung des Kreatinins unmittelbar nach erfolgreicher Ballondilatation (n = 30, p = 0,3697)

3.2 Langzeitergebnisse/ Phase 3

Auch in dieser Phase werden nur die 42 Patienten mit erfolgreicher PTA berücksichtigt. Für 40 Patienten lag das Datenmaterial vor, wobei von einem Patienten man nur weiß, dass er 1 Jahr nach PTA verstorben ist. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 1 Woche und 132 Monaten (11 Jahren), im Mittel bei 58 Monaten (± 39). Dabei war bei 4 Patienten die Nachbeobachtungszeit 6 Monate oder darunter, bei den restlichen über 6 Monaten.
Für die Patienten mit Niereninsuffizienz wurde in dieser Phase zusätzlich der beste erreichte Kreatininwert dargestellt. Da die Daten auch hier nur unzureichend vorhanden waren, werden für jeden Verlaufsparameter die Zahl der ausgewerteten Patienten eingegeben.

3.2.1 Blutdruck im Langzeitverlauf

Für 35 Patienten lagen Daten vor, wobei für 34 die Blutdruckwerte vor PTA und im Langzeit verglichen werden konnten. Der systolische Blutdruck sankt signifikant von 180 mmHg (± 30) auf 144 mmHg (± 22) (P<0,001, Mittelwert der Differenzen 35,72 mmHg; STABW der Differenzen 31,85 mmHg). Ebenso sankt der diastolische Blutdruck signifikant von 99mmHg (± 17) auf 83mmHg (± 10) (P<0,001; Mittelwert der Differenzen 15,18 mmHg; STABW der Differenzen 15,29 mmHg)

In folgenden Abbildung werden die Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei den einzelnen Patienten dargestellt.

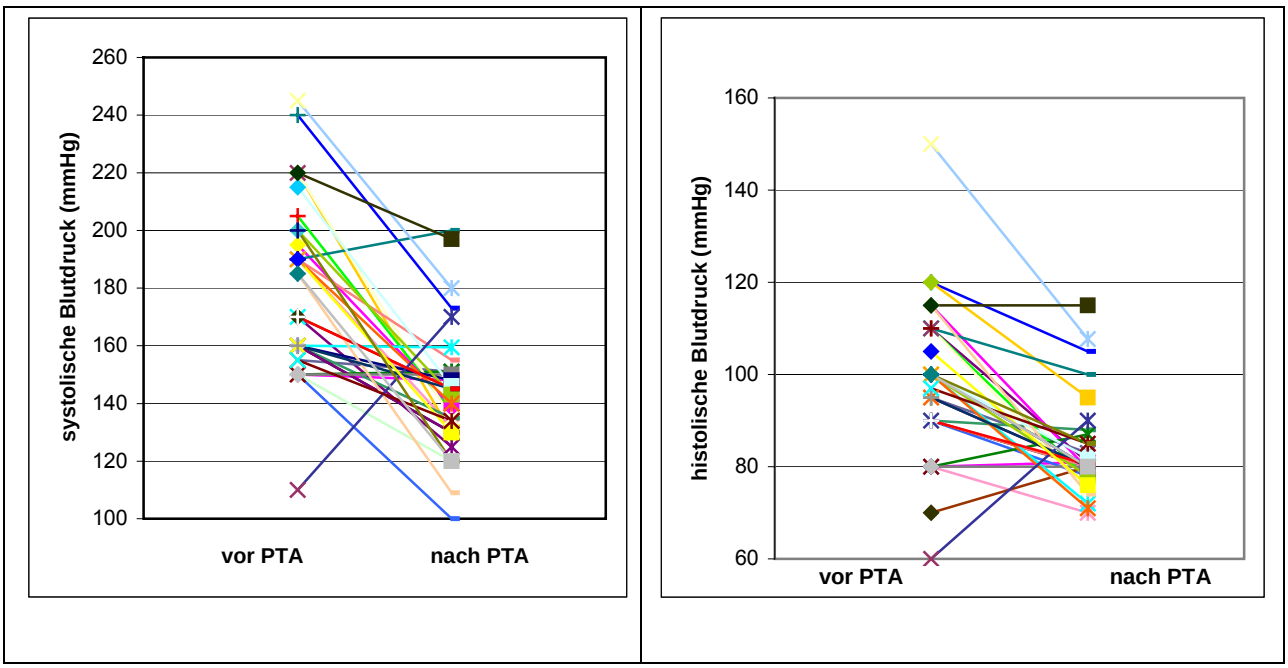


Abb. 12: Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Lanzeitverlauf (58 ± 39Monaten) nach erfolgreiche PTA (n= 34, p < 0,001)

PTA = Perkutanen Transluminalen Angioplastie

Für Auswertung der Blutdruckergebnisse nach dem „GRAVCT“ lag ausreichendes Datenmaterial von 34 Patienten vor. Entsprechend dieser Kriterien ergab sich Folgendes :

Bei 4 Patienten (12%) kam es zur Heilung und bei 19 Patienten (56%) zur Besserung der Hypertonie. Somit wurde der Blutdruck in 68% durch die PTA positiv beeinflusst. Dagegen blieb die Therapie ohne Effekt bei 11 Patienten (32%).

Wir untersuchten den Blutdruck noch anhand der verschiedenen Blutdruckkategorien nach der Einteilung der WHO/ISH 1999 und verglichen dabei für jeden Patienten die jeweiligen Stadien des Hypertonus vor der Dilatation und am Ende der Beobachtungszeit.

Vor der Intervention befanden sich 11 Patienten (24%) im *Stadium 1*, 11 (24%) in *Stadium 2* und 21 (46%) im *Stadium 3* der Hypertonie. Nach der Intervention hatten 3 (9%) einen optimalen Blutdruck, 6 (17%) einen normalen und 7 (20%) einen hochnormalen Blutdruck. Betreffend den Hypertonus befanden sich 14 Patienten (40%) in *Stadium 1*, 2 Patienten (6%) in *Stadium 2* und nur noch 3 Patienten (8%) *in Stadium 3.* Insgesamt konnte bei 26 von 34

Patienten (76,5%) eine Stadienreduktion um mindesten 1 und bei 18 (47%) einen Stadiumsreduktion um mindesten 2 Stufen erreicht werden, welches als Therapieerfolg betrachtet werden kann. Bei 8 (23,5%) Patienten dagegen ergab sich keine Veränderung und ein Patient hatte sogar einen höheren Blutdruck.

3.2.2 Einfluss der PTA auf die Verordnung von Antihypertensiva im Langzeitergebnis.

Für 32 Patienten lag der durchschnittliche medikamentöse Verbrauch bei 2,2 Antihypertensiva (± 1,5), wenn man 5 verschiedene Substanzklassen zu grunderlegt. Vor der Intervention waren es 2,6 (± 1,3). Somit konnte eine Tendenz zur Reduzierung des antihypertensiven Medikamentenverbrauches beobachtet werden.

3.2.3 Kreatinin im Langzeitverlauf

Nur 34 Patienten konnten im Langzeitverlauf ausgewertet werden. Bei diesen Patienten blieb das Kreatinin im Median stabil bis leicht reduziert (nicht signifikant p= 0,6799) von 111 umol/l (63-761) auf 105 umol/l (63-946). In der folgenden Abbildung werden die individuellen Veränderungen bei den 34 Patienten dargestellt.

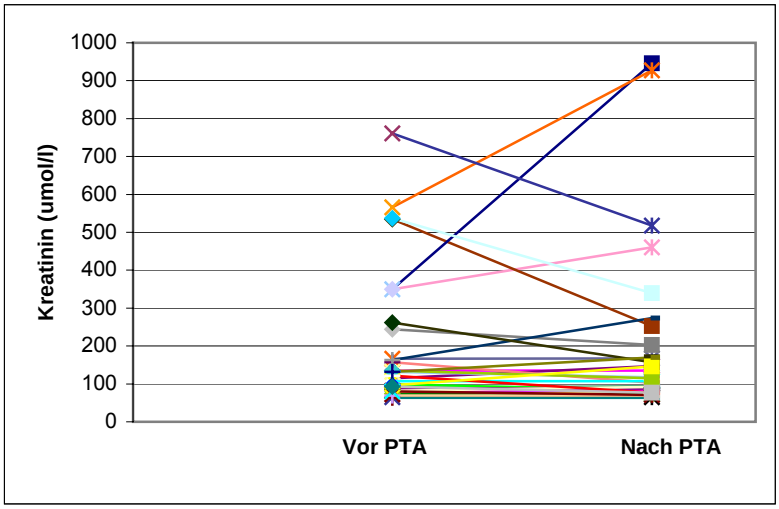


Abb. 13: Kreatinin vor PTA und im Langzeitverlauf nach PTA (n=34, p= 0,6799)

PTA = Perkutanen Transluminalen Angioplastie

Der Effekt der endovaskulären Ballondilatation wurde auch nach den auf individuellen Therapieerfolg abzielenden, von Weibull (1991) modifizierten Kriterien der „Cooperative Study of Renovascular Hypertension“ untersucht. Es ergab sich Folgendes: eine Verbesserung

der Nierenfunktion wurde in 11 Fällen (32%) beobachtet, wobei sich die Nierenfunktion bei 3 Patienten (9 %) mit Niereninsuffizienz (Kreatinin ≥ 132 µmol/l) vor der Intervention normalisierte. bei 16 Patienten (47%) blieb die Nierenfunktion stabil. Somit wurde die Nierenfunktion in 79% positiv beeinflusst. Dagegen verschlechterte sich die Nierenfunktion im Verlauf bei 7 Patienten (21 %).

3.2.4 Langzeiteffekt der PTA auf eine eingeschränkte Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion wird definiert bei einem Kreatinin >130 µmol/l. Nur 16 Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung konnten ausgewertet werden. Um die Effekt der PTA bei Patienten mit Niereninsuffizienz noch besser zu analysieren wurde zusätzlich der im Langzeitverlauf erreichte beste Kreatininwert erhoben um zu dokumentieren, was die Niere nach Dilatation im besten Falle zeigen kann. Diese Werte wurden im Median nach 6 Monaten (1/4-30 Monaten) erreicht. Der beste Mediane Kreatininwert lag bei 182 µmol/l (84-1000) und war im Vorzeichen-Test von Dixon und Mood (p = 0,04) signifikant niedriger als vor PTA 243 µmol/l (132-761).

Im Langzeitverlauf lag der Kreatininwert im Median bei 227 (103-1000) µmol/ . Im Vergleich zum pre-interventionellen Wert kam es zu einer nicht signifikanten Abnahme des Kreatinins im Langzeitverlauf (p= 0,9399)

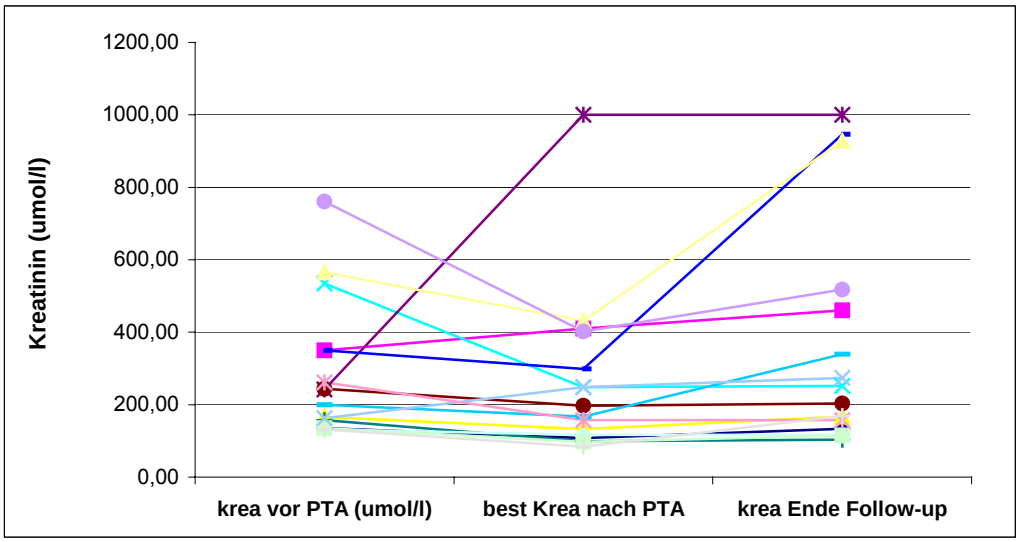


Abb. 14**:** Verlauf des Serumkreatinins: vor PTA, bestes Kreatinin nach PTA (p< 0.05) und am Ende der Follow-up-Zeit (p=0,9399)

PTA = Perkutanen Transluminalen Angioplastie

Die individuelle Analyse nach den von Weibull (1991) modifizierten Kriterien ergab folgendes: Die Nierenfunktion verbesserte sich bei 8 Patienten (50%) . Darunter wurde eine Normalisierung der Nierenfunktion bei 3 Patienten (19%) beobachtet. Bei 2 Patienten (12,5%) blieb die Nierenfunktion stabil. Somit wurde ein positiver Einfluss auf die Nierenfunktion in 62,5 % beobachtet. Bei den restlichen 6 Patienten (37,5%) verschlechterte sie sich.

3.3 Dialyse

Eine Dialysenotwendigkeit ergab sich unmittelbar nach PTA bei 4 Patienten, dass heißt 8,5% bezogen auf die 47 Patienten bei denen die PTA durchgeführt wurde. Die einzelnen Fälle wurden bereits im Abschnitt Komplikationen beschrieben. Zwei verstarben 1 bzw. 3 Wochen nach PTA. Der dritte Patient blieb nur zeitweise unter Dialyse. Beim vierten Patienten, der allerdings wegen erfolglosen PTA in der weitere Analyse nicht berücksichtigt wurde, konnte auch im Langzeitverlauf die Dialysenotwendigkeit nicht behoben werden. Im Langzeitverlauf war die Dialyse bei 4 weiteren Patienten nicht zu umgehen. Somit betrug die Rate der neu aufgetretenen Dialysefälle in der gesamten Nachbeobachtungszeit 9,5% bezogen auf die 42 Patienten mit erfolgreicher PTA. Es handelte sich um Patienten mit bereits fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung (durchschnittliches Kreatinin vor PTA 426 umol/l). Von 4 Patienten, die vor PTA bereits dialysepflichtig waren, konnte bei einem durch die PTA die Nierenfunktion so gebessert werden, dass er bereits nach 5 Monaten nicht mehr dialysiert werden musste. Auch sein Blutdruck verbesserte sich deutlich. Von einem weiteren weiß man anhand der vorliegenden Daten nur, dass die Dialyse bereits ein Tag nach der Intervention abgesetzt werden konnte, es fehlen weitere Informationen über den Verlauf.

3.4 Langzeitüberleben

Im untersuchten Kollektiv verstarben nach durchschnittlicher Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten (+/-39) 8 Patienten. Somit betrug die Todesrate 19% bezogen auf die 42 Patienten mit erfolgreicher PTA. Der Tod trat frühestens nach 1 Woche und längstens nach 3,5 Jahren auf. Es handelte sich dabei meist um ältere multimorbide Patienten (Altersdurchschnitt zum

Todeszeitpunkt: 73 Jahre (± 3). Sie hatten höchstwahrscheinlich eine fortgeschrittene generalisierte atheriosklerotische Erkrankung. Die Todesursachen waren hauptsächlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Genese. Es handelte sich um Herzinfarkt in 2 Fällen, apoplektischen Insult in 3 Fällen, Herzrhythmusstörung in 1 Fall. Ein Patient verstarb an einer hyperglykämischen Entgleisung. Bei einem anderen, der im Rahmen eines Herzstillstandes verstarb, konnte die Todesursache letztendlich nicht geklärt werden.

4 Diskussion

Seit der Einführung der perkutanen transluminalen Angioplastie zur Therapie der Nierenarterienstenose , ist die chirurgische Intervention immer mehr in dem Hintergrund getreten. In der Tat stellt diese wenig invasive Methode durch ihre geringe Letalität, ihre beliebige Wiederholbarkeit und ihre guten Ergebnisse bei vergleichbar geringen Kosten eine sehr attraktive Alternative dar, vor allem bei diesen oft multimorbiden Patienten mit folglich hohem Operationsrisiko [115,116]. Außerdem haben zunehmende Erfahrung mit der PTA, verbesserte Kathetertechniken wie die zusätzliche Implantation eines Stents zu einer steten Verbesserung der technischen Durchführbarkeit, Senkung der Komplikationsrate, sowie Verbesserung der Ergebnisse geführt [16,24,49]. Aus diesen Grunde hat die PTA in vielen Zentren, wie auch in unseren, sehr großes Interesse gewonnen und wird seit 1991 regelmäßig durchgeführt.
In diese Studie berichten wir anhand der Analyse von 49 Patientenverläufen über unsere 10 Jährige Erfahrung bis zum Jahr 2000. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse des Effekts der Revaskularisierung einer Nierenarterienstenose durch endovaskuläre Ballondilatation, der sich hauptsächlich auf den Blutdruck und die Nierenfunktion auswirkt. Die Verlaufskontrolle erfolgte anhand des Blutdrucks, des Kreatinins und der Abhängigkeit von Antihypertensiva (in Substanzklassen). Weiterhin wurde die Notwendigkeit der Dialyse sowie das Langzeitüberleben untersucht.

4.1 Limitationen der Studie

Unsere Analyse war beschränkt durch das unzureichende Datenmaterial; weiterhin war die postinterventionelle Nachbetreuung, die die Grundlage für eine optimale klinische Bewertung des Dilatationserfolges darstellt, nicht standardisiert. In der Tat sind die besten Resultate (klinisch und technisch) nach endovaskulärer Ballondilatation unter einer intensiven Nachbetreuung zu erzielen [76,115]. Nach der endovaskulären Ballondilatation sollten regelmäßige Dispensaireuntersuchungen stattfinden. Diese sollten im ersten Jahr vierteljährlich erfolgen [115]. Dazu gehört eine 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckmessung, die Überprüfung einer notwendigen antihypertensiven Therapie bei fortbestehender arterieller Hypertonie und die bildgebende Darstellung des Korrekturergebnisses. Dabei erfolgt die bildgebende Kontrolle primär durch Duplexsonographie. Eine Ausweitung der Diagnostik

wird beim Ausbleiben des angestrebten Therapieziels bezüglich Blutdruck und Nierenfunktion diskutiert oder wenn sich diese beiden Parameter wieder verschlechtern.
Bei unseren Patienten dagegen war die Nachbetreuung zeitlich und inhaltlich unterschiedlich; bei den meisten Patienten fehlte zum Beispiel, was den Blutdruck angeht, die optimale Einschätzung durch eine 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung. In der Tat ist das Blutdruckverhalten durch große Schwankungen gekennzeichnet. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapiekontrolle durch eine ambulante 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung exakter möglich ist [64,77]. Stattdessen hatten wir einzelne Werte, die im Rahmen der Dispensaireuntersuchungen registriert wurden und potenziell durch äußere Faktoren beeinflussbar waren (z.B. „Weißkitteleffekt“).
Seit der Entwicklung eines an Menschen applizierbaren Stents durch PALMAZ [80] zur Verbesserung der technischen und klinischen Resultate der PTA bei Ostiumstenose ist diese Therapieoption im Laufe der Zeit zur Therapie der Wahl geworden. Auch bei unseren Patienten handelte es sich hauptsächlich um Ostiumstenosen (ca. 85% bezogen auf die 49 dilatierten Arterien). Allerdings wurden vergleichsweise nur wenig Stents eingelegt (16 primär und 4 bei Re-Intervention), da zum Zeitpunkt der Intervention die Stentanlage bei Ostiumstenosen noch nicht wie heutzutage regelhaft angewandt wurde. Deswegen könnte man heute bessere klinische Resultate erwarten.

4.2 Eigene Ergebnisse

In unserer Studie handelte es sich um Patienten mit arterieller Hypertonie mit oder ohne Nierenfunktionsstörungen, bei denen angiographisch eine Nierenarterienstenose von mindesten 70% nachgewiesen worden war. Die Stenose war somit hämodynamisch wirksam [31,96]. Die Häufigkeitsverteilung nach Ätiologie entsprach den Angaben in der Literatur [90]. In der Tat handelte es sich um atherosklerotische Nierenarterienstenose bei 45 Patienten (90%) und in 4 Fällen (8%) um Nierenarterienstenose aufgrund einer fibromuskuläre Dysplasie. In einem weiteren Fall (2%) handelte es sich um eine Nierenarterienstenose nach Nierentransplantation.
Die Patienten mit atherosklerotischen Nierenarterienstenosen waren typische ältere Patienten (61 ± 13 Jahren) meist männlichen Geschlecht (76%) und die Stenose lag in 95% abgangsnah [24]. Da die arterosklerotische Nierenarterienstenose meist Ausdruck einer generalisierte arterosklerotische Erkrankung ist sind oft andere Gefäßterritorien betroffen [7, 55,62,107].

Somit hatten ca. 70% der Patienten zusätzlich eine oder mehrere der folgende Gefäßerkrankungen: Koronare Herzkrankheit mit Z.n Myorkardinfarkt oder Bypass-OP, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Cerebrovaskuläre Insuffizienz mit Z.n zerebralen Ereignissen

Bei den 4 Fällen mit fibromuskulärer Dysplasie handelte es sich um Frauen im Alter zwischen 20 und 55 Jahre. Die Stenose war bei fast allen (bis auf eine langstreckige Stenose) im mittleren bis distalen Drittel lokalisiert. Auch hier entsprach die Häufigkeitsverteilung in unserem Patientenkollektiv den Angaben in der Literatur [4,90].

Die perkutane transluminale Angioplastie ist heutzutage eine gut akzeptierte Revaskularisationstechnik zur Therapie der Nierenarterienstenose. Die primäre technische Erfolgsrate wird besonders bei arterosklerotischen Ostiumstenosen von bestimmten gut bekannten anatomischen und pathologischen Faktoren beeinflusst. Auch unter besten Bedingungen ist mit technischem Versagen beispielsweise aufgrund „elastische recoil“ oder intimale Dissektionen zu rechnen [2]. Die zusätzliche Stentversorgung sei es primär oder sekundär nach Misserfolg zur Erhöhung der Erfolgsrate bei diesen Stenosetypen hat sich im Laufe der Zeit als Therapie der Wahl erwiesen [8, 25,106,108].

4.2.1 Erfolge

Es gelang im untersuchten Patientenkollektiv bei 49 Erstbehandlungen 28 (57%) Nierenarterienatenosen primär zu dilatieren (darunter auch die 4 Fälle mit fibromuskulärer Dysplasie sowie die Dilatation einer Nierenarterienstenose nach Nierentransplantation). Bei weiteren 16 Fällen wurde aufgrund des oben beschriebenen „elastischen recoil“, Dissektion oder bedeutender Residualstenose ein Stent zusätzlich implantiert. In kritischen Fällen wie bei einer Patientin mit Nierenarterienverschluss und konsekutiver Schrumpfniere bei fibromuskulärer Dysplasie wurde primär ein Stent implantiert. Diese Vorgehensweise wurde auch in anderen Studie beschrieben [8,10,106].

Die Erfolgsrate konnte somit sekundär auf 90% erhöht werden. Dieses Ergebnis bestätigt die von andere Autoren dargestellte Erfolgsquoten zwischen 90-100% [8,10,13,25,106,109].

Die Erfolgsrate der konventionelle Angioplastie mit 57% war etwas gleich mit dem Befund bei Van de Ven [109] aber wesentlich höher als die von früheren Autoren veröffentlichten 24-35% Erfolgsrate [16,68]. Da es sich um vergleichsweise ältere Studien bei gleichen Kriterien für technischen Erfolg handelte (residual Stenose <50%), könnte dies Ausdruck für die größere Erfahrung und bessere Geschicktheit mit der Zeit sein.

4.2.2Misserfolg

Die Dilatation der Niereartenstenose mittels perkutaner transluminaler Angioplastie scheiterte bei 5 Patienten (10%) unseres Patientenkollektives. Es handelte sich um typische Ursachen für das Misslingen der PTA. Bei zwei Patienten waren die anatomischen Gegebenheiten nicht besonders erfolgsversprechend (extrem spitzwinklige Abgang der Nierenarterie von der Aorta bei einem, sowie geknickter Verlauf der Arterie im Bereich der Stenose beim anderen). Bei einem weiteren Patienten misslang die Intervention aufgrund eine subtotale Stenose, die die Sondierung des Gefäßes unmöglich machte. In zwei Fälle konnte ein Dissekat trotz Stenteinlage nicht erfolgreich therapiert werden. Diese Beobachtung bestätigen die Grenzen der PTA. In diesem Fall ist die chirurgische Intervention grundsätzlich erfolgsversprechender, aber sie ist vergleichend zur PTA invasiver und diesen meist multimorbide Patienten wegen hohem Operationsrisiko nicht zuzumuten. In der Tat liegt die Mortalitätsrate und Häufigkeit von schwerwiegenden Komplikationen bei 7-40% der Operationen, Tendenz steigend je nach Schwere der atheriosklerotische Erkrankung und der Nierenfunktionsstörung [14,38,40,106].

4.2.3 Komplikationen

Die Komplikationsrate in unserem Patientenkollektiv betrug 12% bezogen auf die Zahl der Eingriffe. Wenn auch mit unterschiedlichen Definitionen und damit nicht direkt vergleichbar wurde im Schrifttum über ähnliche Komplikationsrate berichtet [48]. Nach dem Kriterien der „GRAVCT“ handelte es sich in alle 6 Fälle um „ major Komplikationen“. Dabei handelte es sich meist um ein Akutes Nierenversagen als Folge von Dissektion oder Kontrastmittelexposition. Eine darausfolgende Dialysepflichtigkeit wurde in 2 Fällen beobachtet, wobei in einem die Dialyse im Langzeitverlauf wieder abgesetzt werden konnte. Bei den betroffenen Patienten handelte es sich um die typische Risikogruppe. In der Tat ist die Behebung der Nierenarterienstenose am wichtigsten bei Patienten mit Niereninsuffizienz und gerade diese sind am empfindlichsten für die Kontrastmitteltoxizität. Das Kreatinin lag im Median bei 353,5 (144,5-657) µmol/l bei diesen 6 Patienten. Hinzu kamen noch weitere Risikofaktoren wie hohes Alter, im Median 72 Jahren (67-77) sowie Multimorbidität. Komplikationen der Angioplastie bei solchen Patienten, die meistens eine ausgedehnte atheriosklerotische Erkrankung aufweisen sind schwerwiegend und bestehen aus einem

bedeutenden prozentualen Anteil von Dialysenotwendigkeit und Tod [9,23,42]. Allerdings ist schwer zu unterscheiden ob die Dialysepflicht wirklich aufgrund der Intervention besteht oder ob andere Ursache zugrunde liegen. So ergab sich beispielsweise bei einem der Patienten mit ANV postinterventionnell weder ein Hinweis für KM–Genese noch für Cholesterinembolie oder andere renoparenchymatöse Erkrankung.

Auf der andere Seite werden Einzelnfälle berichtet, wo auch Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nach PTA wieder von der Dialyse abkommen. Als Beispiel sind zu erwähnen 2 Fällen am unserem Kollektiv. Deshalb sollte prinzipiell die PTA aufgrund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz nicht abgelehnt werden. Die PTA ist vor allem indiziert wenn die Nierengröße relativ erhalten ist und die Dialysepflichtigkeit noch nicht lange besteht [37]. Möglichst geringste Kontrastmittelmenge oder Anwendung nichtionische Röntgenkontrastmittel, Gabe von Acetylcystein sowie ausreichende Hydratation können das Risiko reduzieren aber nicht eliminieren [88,102].

Die 30-Tage Mortalität der endovaskulären Ballondilatation wird in der Literatur mit 0,5% bis 2% angegeben [13,48,106]. In unsere Studie ereignete sich 2 Todesfälle (4,2%) in diesem Zeitraum. Nach dem „GRAVCT“ ist von einem Zusammenhang mit der Intervention auszugehen. Dieser ist aber in unserem Fall zu diskutieren. In der Tat trat postinterventionel bei einem der beiden Patienten eine Tachyarrhythmie auf. Eine Vollantikoagulation war jedoch aufgrund eines Aneurysma Spiriums nicht möglich. Der Patient verstarb laut Krankenakten aufgrund eines zerebralembolischen Ereignisses. Somit besteht unsere Ansicht nach kein direkter Zusammenhang mit der PTA. Beim anderen Patient entwickelte sich aufgrund eines Dissekat eine Anurie mit der Notwendigkeit einer Hämodialyse. Aber 3 Wochen postinterventionel verstarb der Patient im Rahmen eines Herzstillstandes. Da eine Obduktion nicht durchgeführt wurde und die Todesursache letztlich nicht geklärt werden konnte kann hier ein Zusammenhang mit der PTA weder ausgeschlossen noch bestätig werden.

Eines steht jedoch fest: Was die Wiederherstellung des Gefäßdurchgängigkeit angeht ist die technische Erfolgsrate etwa gleich sowohl bei der chirurgischen Intervention als auch bei der PTA (mit Stent). Jedoch geht die chirurgische Intervention mit einer perioperativen Mortalität von 2-7%, einer Morbidität von 17-31% und einer Verschlechterung der Nierenfunktion in 11-31% einher [75,116].

4.2.4 Rezidiv

Atheriosklerotische Nierenarterienstenosen, vor allem ostiumnahe Stenosen neigen sehr oft zum Rezidiv. Diese sind Ausdruck der fortschreitenden atheriosklerotischen Erkrankung. Außerdem führt der winklige Abgang der Nierenarterie von der Aorta zum sogenannten „ disturbed flow und shear stress“, die die Restenose besonders begünstigen [86].

Die Ermittlung der tatsächliche Restenoserate im nachuntersuchten Patientenkollektiv ist nicht möglich, da die Patienten nicht systematisch auf Restenosierung untersucht wurden. Anderseits liegt die Vermutung nahe, dass bei fehlenden klinischen Zeichen einer Verschlechterung jedenfalls keine hämodynamischen relevante Restenose vorlagt. Außerdem wurde berichtet, dass die meisten Stenosen 3-6 Monaten nach Intervention auftreten [68,101]. Außer die zwei Patienten die in den ersten 30 Tagen verstarben, lag der mindeste Langzeitverlauf bei 6 Monaten, sodass wir von einer Erfassung der meisten Rezidive ausgehen. So haben wir eine Restenosierungsrate im Median 12 Monate (4-36 Monaten) nach erfolgreicher Perkutanen Transluminalen Angioplastie in 18% beobachtet. Wenn auch nur bedingt vergleichbar wurde über ähnliche Ergebnisse in anderen Studien berichtet [49,106,109]. Isle und Kollegen [48] berichten 1999 in ihrer Metaanalyse über einer Rezidivrate von 16% , im allgemein nach 6 bis 12 Monaten. In der Arbeit von Blum [8] lag die Restenosierungsrate nach 1 Jahr bei 12% und nach 2 Jahren bei 3%. Daraus könnte man schließen , dass das Risiko einer Restenose mit der Zeit abnimmt. Eine gleiche Beobachtung wurde bei Patienten nach erfolgreicher Koronaraangioplastie mit Stent gemacht [53]. In diesen Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, dass PTA mit Stent nicht nur zur Verbesserung des technichen Erfolgs sondern auch zur Aufrechterhaltung des Dialtationsergebniss beiträgt. Aber eine In-Stentrestnose ist keine Rarität. Myointimale Hyperplasie oder Progression der arteriosklerostische Erkrankung sind oft Ursachen [13].

4.2.5 Blutdruck

Unsere retrospektive Analyse der Ergebnisse der PTA (mit oder ohne Stent) von Nierenarterinstenosen mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten zeigte hinsichtlich der Beeinflussung des Blutdruckes folgendes Ergebnis. In der Phase sofort nach Intervention konnte die Veränderung des Blutdruckes bei 33 Patienten und im Langzeitverlauf bei 34 Patienten ermittelt werden. In der statistischen Auswertung zeigte sich eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowohl unmittelbar nach der Intervention als auch im Langzeitverlauf. Gleiche Resultate wurden von Tuttle und Kollegen

berichtet [106]. In dieser retrospektiven Studie war die Senkung des systolischen Blutdruckes höher als die des diastolischen Blutdruckes. Eine signifikante Senkung des Blutdruck im Langzeitverlauf wurde ebenfalls in der retrospektive Studie von Bush [13], Boisclair [10] sowie in der prospektiven multizenter Studie von Doros [25] konstatiert. Allerdings lag die Nachbeobachtungszeit bei 20 (± 17) Monate bei Bush beziehungsweise 48 Monaten bei Doros deutlich kürzer als in unsere Studie. Außerdem wurde bei alle Patienten in der Arbeit von Doros im Gegensatz zu unserer Studie primär ein Stent gesetzt. Das Langzeitergebnis wurde dadurch sicherlich begünstigt.

Im Langzeitverlauf ergab neben der Analyse des gesamten Kollektivität die individuelle Patientenanalyse nach dem Kriterien der „GRAVCT" folgendes : eine Heilung des Blutdrucks konnte bei 4 Patienten (12%) während eine Verbesserung bei 19 Patienten (56%) erreicht werden. Dagegen blieb der Blutdruck unbeeinflusst bei 11 Patienten (32%) . Die Heilungsquote (normotensive Blutdruckwerte ohne Medikation) von 12% in unsere Patientengut lag höher als bei Boisclair [10], Tuttle [106] und ist etwa gleichdeckend mit dem Ergebnis von Jensen [49], Blum [8]. Die Erfolgsrate (Heilung und Verbesserung) lag bei 68% in unserem Kollektiv.

Niedrigere Erfolgsrate wurden in Untersuchungen von Boisclair (61%) sowie Gerd Jensen (64%) beobachtet. Dagegen erreichte Blum mit 78% eine höhere Heilungsrate. Dieses könnte einerseits an den besseren Follow-up der prospektiven Studie, andererseits an der kürzere Nachbeobachtungszeit liegen. Außerdem ist zu erkennen, dass die in den Studien verwendeten unterschiedlichen Definitionen von Verbesserung des Blutdruckes keinen eindeutigen Vergleich der Erfolgsraten ermöglicht.

Bei den 4 Fällen (13,5%) mit Heilung der Hypertonie handelt es sich meist um relativ junge Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 51 Jahren zum Zeitpunkt der PTA. Diese Patienten hatten auch eine relativ kürzere Blutdruckanamnese im Durchschnitt nur 22 Monate (zwischen 6 Monaten und 3 Jahren). Sie hatten alle bis auf eine Patientin 2 CVRF und besaßen aber neben der Nierenarterienstenose keine weitere arteriosklreotische Gefäßveränderung.

Dagegen handelte sich bei den 10 Patienten, bei den kein positiver Effekt erzielt wurde um etwas ältere Patienten mit einem Altersdurchschnitt (außer der 20 Jährigen Patientin mit fibromuskuläre Dysplasie) von 62 Jahren +/-9 (47-72). Sie hatten zum größten Teil eine langjährige Hypertonieanamnese (aufgrund mangelhafte Daten war es nicht möglich diese Dauer zahlenmäßig anzugeben), hatten im Durchschnitt 2,6 CVRF und besaßen alle neben der

atheriosklerotische Nierenarteriestenose auch anderen Manifestationen der Atherosklerose wie die pAVK, KHK mit Herzinfarktanamnese oder zerebrovaskuläre Atheriosklerose mit Apoplex in der Anamnese. Außerdem spricht die langjährige Hypertoniedauer für das Vorliegen einer renal fixierte Hypertonie, die auch durch PTA nicht zu beheben ist [51]. Bei diese Konstellation der generalisierten und fortgeschrittenen atheriosklerotische Erkrankung ist der Versuch einer besseren Einstellung der Hypertonie durch die minimal invasive PTA sicher gerechtfertig. Hier zeigte unsere Studie Übereinstimmungen mit Meinungen von anderen Autoren [31,71,84].

Aufgrund der geringeren Fallzahl verzichteten wir auf einem direkten Vergleich der Therapieresultate in Abhängigkeit von der Ätiologie der Stenosen. Jedoch war die Analyse der Ergebnisse bei den vier Patientinnen mit FMD hinsichtlich der Angaben im Schrifttum [21,44,97,98] besonders interessant. In der Tat wurden, wie zu erwarten, gute Resultate bei den vier Patientinnen mit FMD erzielt . Während die Nierenfunktion weiterhin normal blieb, konnte der Blutdruck geheilt bzw. gebessert werden. Tatsächlich konnten bei einer Patientin, sofort nach PTA und im Langzeitverlauf bei normalem Blutdruck die Blutdruckmedikamente abgesetzt werden. Bei zwei anderen erreichte man mit weniger Blutdruckmedikamenten normale Blutdruckwerte. Eine Patientin mit Nierenarterien Verschluss bei fibromuskuläre Dysplasie zeigte trotz erfolgreiche PTA mit Stent mäßige Blutdruckresultate. Allerdings wies diese Patientin mit einer malignen Hypertonie bereits Organveränderungen auf. So zeigte das Herzecho Hypertrophiezeichen, und eine linksventrikuläre Hypertrophie bestätigte sich. Des weiteren zeigten sich angiographisch diffuse Gefäßveränderungen der gegenseitigen Niere. Vor PTA stand sie unter keiner antihypertensiven Therapie, nach PTA konnte der Blutdruck in Langzeitverlauf mit einer Dreier-Kombination befriedigend eingestellt werden. Laut den „GRAVCT“ ist der Effekt der PTA auf den Blutdruck als negativ zu bewerten. Aber aufgrund der obigen Erklärung gehen wir von einem positiven Einfluss der PTA auf dem Blutdruck aus. Somit betrug die tatsächliche Verbesserungsrate 75% und die Heilungsrate 25%. In Zusammenhang mit den 100% technischen Erfolg bei diesem Patientenklientel konnte auch in unsere Studie gezeigt werden, dass die PTA entsprechend dem Schrifttum als Therapie der Wahl bei Nierenarterienstenose auf dem Boden einer fibromuskulären Dysplasie anzusehen ist [6,21,36,44,66,90,97,98].

Nach der aktuellen Datenlage bleibt aber der Stellenwert der PTA als Therapie der Hypertonie bei atherosklerotischen Nierenarterienstenosen umstritten. Unsere Studie zeigt diesbezüglich sehr ermutigende Ergebnisse. Diese spiegelt sich beispielweise im Langzeitergebnis nach

erfolgreiche PTA in der Umkehr der Patientenverteilung anhand der Stadium ihren Hypertonus vor der Intervention . In der Tat befanden sich vor der Intervention 22 (48%) im *Stadium 3* der Hypertonie und 11(24%) Patienten im *Stadium 1*, nach der Intervention waren es nur noch 3 (8%) *in Stadium 3 und* 14 dagegen (40%) in *Stadium 1*. Weiterhin erreichten sogar 3 (9%) einen optimalen Blutdruck , 6 (17%) einen Normalen und 7 (20%) einen hochnormalen Blutdruck.

Zahlreiche andere Studien berichten ebenfalls über ermutigende Ergebnisse . In der Metaanalyse von Nordmann und Logan [74] die randomisierte oder quasi-randomisierte kontrollierte Studien (SNRASCG-Studie , EMMA-Studie, DRASTIC-Studie) mit insgesamt 210 Patienten bis zum Jahr 2002 erfasst, werden Ballonangioplastie (mit und ohne Stent) und eine konservative medikamentöse Therapie zur Behandlung hypertensiver Patienten mit Nierenarterienstenose gegenüber gestellt (Selektionskriterien Nierenarterienstenose von mehr als 50% des Gefäßdurchmesser, Beobachtungsdauer von ≥ 6 Monaten). Der Vergleich beider Therapiegruppen zeigte einen Trend zu niedrigeren Blutdruckwerten (statistisch nicht signifikant) und eine verminderten Antihypertensivaverbrauch in der Angioplastie Gruppe. Während in der Drastic-Studie nach 3 Monaten statistisch signifikant wenigerer Medikamentenbedarf beobachtet wurde, konnte in die EMMA-Studie 26% der Patienten in der Angioplastie-Gruppe im Gegensatz zu keinem in der Kontrollgruppe von dem Medikament befreit werden. Zusätzlich hatten 60% dieser Patienten weniger Medikamente benötigt als in der Kontrollgruppe. In der SNRASCG-Studie dagegen gab es keinen Unterschied des Antihypertensivaverbrauchs in alle Gruppen.

Die PTA und die reine medikamentöse Therapie erreichen hinsichtlich der Beeinflussung des Blutdrucks etwa vergleichbare Ergebnisse, aber die alleinige medikamentöse Therapie kann im Gegensatz zur PTA die natürliche Progression der atherosklerotischen Nierenarterienstenose nicht beeinflussen. Diesbezüglich konnte in der Metaanalyse von Normann und Logan [74] eine höhere Offenheitsrate der Nierenarterien nach 12 Monaten in der Angioplastiegruppe festgestellt werden. In dieser Metaanalyse konnte außerdem gezeigt werden, dass die Häufigkeit der kardiovaskulären und renovaskulären Komplikationen in der Angioplastiegruppe signifikant geringer waren.

Es ist nicht zu bestreiten, dass mittels antihypertensiver Therapie eine gute Einstellung des systemischen Blutdruckes erreicht werden kann. Aber der Preis von diesen Vorteilen bei Patienten mit renovaskulären Erkrankung ist die bleibende Perfusonsminderung der poststenotischen Niere. Diese Effekt ist besonders ausgeprägt unter Medikamenten die auf das

Renin-Angiotensin-System wirken, wie die ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker. In der Tat sind sie zwar sehr effizient gegen den hohen Blutdruck, anderseits wird die Angiotensin vermittelte kompensatorische Steigerung der Filtrationsfraktion (Vasokonstriktion der efferente Arteriolen) unterbunden, was dann zum Verlust der GFR und damit auch der Nierenfunktion führen kann. Besonders gefährlich sind diese Präparate bei Patienten mit bilateralen Nierenarterienstenose und bei Patienten mit funktionellen Einzelnnieren. Eine erhöhte Verschlussrate stenotischer Nierenarterien unter ACE-Hemmer-Therapie ist nicht bekannt, jedoch zeigen tierexperimentelle Befunde, dass die stenotische Niere unter konstanter ACE-Hemmer-Therapie atrophiert.
Die medikamentöse Therapie ist nicht nur eine rein symptomatische Therapie sondern die Medikamenten müssen auch lebenslang eingenommen werden. Zudem darf das Spektrum der Nebenwirkungen nicht unterschätzt werden.

4.2.6 Nierenfunktion

Nierenarterienstenosen, vor allem atherosklerotisch bedingte Nierenarterinstenosen sind progrediente Gefäßläsionen, die unbehandelt letztlich zum Verschluss der betroffenen Gefäß führen können [87,92]. Bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 2,6 ± 1,6 Jahren zeigten 11,1% aller Patienten (n=1189), die wiederholt koronarangiographiert wurden, eine signifikante Progression vorbekanter Nierenarterienstenosen [22]. Die Okklusionsrate der Nierenarterienstenose ist allerdings relativ niedrig mit < 3% pro Jahr [17]. Außerdem kann eine Nierenfunktionstörung aus der Nierenarterienstenose resultieren [87]. Aus diesen Grund ist die Indikation zur Therapie einer Nierenarterienstenose nicht nur unter dem Aspekt der Blutdrucknormalisierung zu stellen, sondern auch um der nachgewiesene Progredienz dieses Stenosierungsprozesses mit einem zwangsläufige drohendem Nierenfunktionsverlust entgegezuwirken.
In der Arbeit von Campierin [15] sowie Doros [25] wird über eine statistisch signifikante Senkung des Kreatininwertes nach renaler Ballonangioplastie berichtet. Eine solche signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Kreatininkonzentration in Serum konnte in unserem Gesamtkollektiv nicht nachgewiesen werden. Dies trifft für die Ergebnisse sowohl unmittelbar nach Intervention als auch in der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 58 Monaten (+/-39) zu. Die Kreatininwerte waren durch eine relative Konstanz gekennzeichnet (118µmol/l vor Intervention, 126µmol/l sofort nach Intervention und 105µmol/l im Langzeitverlauf).

Beim Betrachten der Subgruppe von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung vor der Intervention, die unserer Erachtens für die Beurteilung der PTA auf die Nierenfunktion am geeigneten sind, sind die Ergebnisse sehr ermutigend. In der Tat erreichten sie bereits nach einer medianen Zeit von 6 Monaten ihren besten Kreatininwert. Zudem waren diese Werte signifikanten niedriger als das Ausgangskreatinin. Obgleich keine funktionelle Untersuchung durchgeführt wurde, die es bestätigt, könnte dieses Ergebnis auf eine Erholung der Nierenfunktion hinweisen. Die Ergebnisse aus der Arbeit von La Batide-Alnore [56] sowie Leertouwer [59] bekräftigen unsere Meinung. Im ersten Fall handelt es sich um eine prospektiven Studie, bei der die Effekt der PTA auf die Funktion der einzelnen Niere bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose und normalen Nierenfunktion unter standardisierten Bedingungen untersucht wurde. Nach 6 Monaten konnte eine leichte aber signifikante Erhöhung der totalen GFR festgestellt werden. Dabei erhöhte sich die Nierenfunktion und GFR der stenosierten Nieren signifikant. Gleichzeitig wurde eine signifikante Verminderung der GFR sowie der Nierenfunktion der nicht stenosierten Seite festegestellt. Somit wurde 6 Monaten nach erfolgreicher PTA eine Reduktion der renalen Ischämie, eine Rückbildung der Hypoperfusion auf der stenosierten Seite sowie die Normalisierung der Hyperperfusion auf der nicht stenosierten erreicht. Leertrouwer [59] konnten auch ein Jahr nach Intervention eine milde aber signifikante Erhöhung der GFR (und damit eine Verbesserung der Nierenfunktion) der stenosierten Niere feststellen.

Weiterhin zeigte die Analyse des individuellen Therapieergebnisses einzelner Patienten hinsichtlich der Beeinflussung der Nierenfunktion ebenfalls sehr ermutigende Ergebnisse . Denn hier konnte besonders untersucht werden, was die PTA für jeden Einzelnen tatsächlich bringt. Daraus wurde der nephroprotektiver Effekt der PTA deutlich zum Ausdruck gebracht.

Nach den von Weibull [115] modifizierten Kriterien der «Cooperative Study of Renovascular Hypertension» konnte in eine Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten (± 39) in der Tat, eine Verbesserung des Kreatinins bei 32% der Patienten und weitestgehend unveränderte Nierenfunktionsparameter bei 47% der Patienten festgestellt werden. Somit könnte im angegebenen Nachuntersuchungszeitraum die Nierenfunktion bei 79% der Patienten gebessert oder unverändert gehalten werden. Das heißt bei über ¾ der Patienten konnte eine Aufrechterhaltung der Nierenfunktion erreicht werden. Und damit auch passend zu den 70-96%, die in anderen Studien berichten wurden [13,48,106]. Bei den zu erwartende Progredienz der Nierenfunktionseinschränkung bei unbehandelte Nierenarterienstenose ist

diese Konstanz als Erfolg der Therapiemethode zu interpretieren. Diese Meinung korreliert mit den Angaben weitere Autoren wie Rimmer [87], Pattynama [81] und Harden [42].
Es ist nicht klar warum die Nierenfunktion sich bei manchen Patienten nach Revaskularisierung verschlechtert. Diese könnte auf atheroembolische Erkrankung zurückzuführen sein. Andere Ursachen könnten die Generation von Reaktiven Sauerstoffradikalen nach Reperfusion sein. In der Tat kommt es bei guter Antwort auf die Revaskularisierung zu einer Erhöhung der GFR. Diese könnte mit einer gleichzeitig Erhöhung der Sauerstoffbedarf einhergehen und somit zu einer Gewebeshypoxie führen [104]. Diese ist eine mögliche Komplikation, die aber unabhängig ist von der Technik der Revaskularisierung. So wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion trotz erfolgreicher Ballondilataion bei 7 Patienten (21%) beobachtet. Allerdings bestand bereits im Vorfeld der Intervention bei den meisten dieser Patienten eine erheblich Beeinträchtigung der Nierenfunktion (median Kreatininwert von 350 µmol/l), was vor allem in Anbetracht der vorhandenen Begleiterkrankungen, die Beteiligung einer renoparenchymatösen Erkrankung vermuten lässt. Bei dem nierentransplantierten Patienten mit verschlechterter Nierenfunktion im weiteren verlauf, könnte es sich, da keine weitere begünstigende Faktoren vorlagen, um einen Nachlass der Transplantatfunktion handeln.
In unserer Studie wurde wie bereits erwähnt ein positiver Effekt der Angioplastie auf der Nierenfunktion und damit eine „nephroprotektiven Effekt“ bei 79% der Fällen in dem gesamten Patientenkollektiv beobachtet. Bei 3 diese Patienten kam es sogar zur Normalisierung der Nierenfunktion. In der großen Studie von Lederman und Kollegen [58] wurde eine noch höhere Erfolgsrate (73%) bei Patienten mit Niereninsuffizienz als in unsere Studie (62,5%) erreicht. Die Stent gestützte Angioplastie bei allen Patienten dürfte diese Unterschied erklären. Jedenfalls zeigen diese Zahlen wie auch in zahlreiche andere Studien [25,42,67,111] , dass die PTAS hinsichtlich der Erhaltung und Verbesserung der Nierenfunktion sich bewährt hat.

4.2.7 Dialyse

Auch Patienten mit höchsten Kreatininwerten und damit auch weit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung, die allgemein als diejenigen betrachten werden, die am wenigsten von der Revaskularistion profitieren, haben eigentlich das meiste zu gewinnen. Im Einzellfall kann sich jedoch die Nierenfunktion nach Revaskularisation so gut erholen, dass eine Dialyse abgesetzt wird [16,70,106,114] oder die Dialysenotwendigkeit kann sich zeitlich

erheblich hinauszögern, was ein großes Gewinn in der Lebensqualität bei diesen Patienten bedeutet. So konnte in der Arbeit von Tuttle [106] 4 von 8 dialysepflichtigen Patienten von der Dialyse wieder abkommen. In unserer Erfahrung waren es 2 von 4. Bei Einem Patienten konnte die Dialyse 5 Monaten nach PTA abgesetzt werden. Ausgehend von einem Kreatininwert von 537 µmol/l erreichte dieser Patient nach 24 Monaten seinem besten Kreatininwert von 167µmol/l. Auch sein Blutdruck verbesserte sich bei wenig medikamentösem Bedarf deutlich. Von anderen Patienten, ohne Langzeitdaten , wissen wir nur, dass die Dialyse bereits 1 Tag nach PTA abgesetzt werden konnten. Somit war die PTA bei diesen Patienten sicher gerechtfertig. Andererseits kam es trotz erfolgreichen PTA zur weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bei 4 Patienten, so dass eine Dialyse nicht zu umgehen war.

4.2.8 Mortalität und Letalität

In untersuchten Kollektiv verstarben im Verlauf nach erfolgreicher PTA 8 (18%) Patienten. Der Tod trat frühestens nach 1 Wochen und längstens nach 3,5 Jahre auf. Alle hatten eine atheriosklerotische Nierenarterienstenose und die meisten (6 Fällen) verstarben wie zu erwarten an kardialen oder zerebralen Ereignisse [20,24,50]. Von den üblichen Fällen lagt bei einem (mit bekannter schwerer KHK sowie pAVK) eine metabolische Ursache (hyperglykämische Entgleisung) zugrunde während beim anderen, der pulslos aufgefunden war die Todesursache letztendlich unklar blieb. Die kardiovaskulären Comorbiditäten bei diesen Patienten lassen jedoch eine entsprechende Ursache vermuten.

Somit konnte auch in unserer Erfahrung eine gewisse kausale Beziehung zwischen der arterosklerotischen Nierenarterienstenose und die Letalität bei betroffenen Patienten beobachtet werden. Allerdings bleibt unklar inwieweit die Nierenarterienstenosen mit möglicherweise bestehender renovaskulärer Hypertonie und die Niereninsuffizienz per se diese Mortalität zusätzlich steigern. Verschiedene Autoren fanden eine Abhängigkeit von dem Serumkreatininwert bei Diagnosestellung [20,24,25,47,82,95] während die gut kontrollierte Studie von Baboolal [1] dies nicht bestätigen konnte. Aber fest steht, dass bei bekannten Nierenarterienstenosen und Dialysepflichtigkeit eine bedeutende Letalität besteht.

Eine Letalitätsrate von 44% in 2 Jahren bzw. 45-82% in 5 Jahren wurden in den Arbeiten von Baboolal [1] und Mailloux [63] beobachtet. Bei den 8 Todesfällen in unserer Studie gab es 5 Dialysefälle (unabhängig ob vor oder nach der Intervention) und der Kreatininwert im Vorfeld der Intervention lag im Median bei 345 (132-761) µmol und damit passend zu dem

oben genanten Beobachtungen. Dies appelliert an eine möglichst frühe Diagnose und Intervention bevor es zur fortgeschrittenen Nierenfunktionsstörung kommt, die die schlechte Prognose bei den betroffene Patienten ausmacht.

4.2.9 Prophylaxe und Screening

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche Patienten überhaupt auf eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose untersucht werden müssen. Es besteht eine hohe Prävalenz der Nierenarterienstenose bei Patienten mit schwerer arterieller Hypertonie und mit hohem atheriosklerotischen Risikoprofil [33,43,78,100,112], aber eine bestehende Nierenarterienstenose führt nicht zwingend zu einer Hypertonie oder umgekehrt ist die Hypertonie nicht unbedingt auf die Nierenarterienstenose zurückzuführen. Hierfür spricht die niedrige Prävalenz der Nierenarterienstenose bei hypertensive Patienten [111]. Deshalb ist ein allgemeines Screening aller Hypertoniker auf einer Nierenarterien allein schon aufgrund der Kosten-Nutzen-Frage nicht notwendig. Vielmehr soll eine möglichst genaue Anamnese und körperliche Untersuchen aller Hypertoniker erfolgen um möglichst früh klinische Zeichen, die auf eine renovaskuläre Erkrankung hindeuten, aufzudecken. In der Tabelle 7 sind die klinische Hinweise auf Nierenarterienstenose aufgelistet, die Anlass zu einem Screening geben sollten.

Tab. 7: klinische Prädiktoren einer Renovaskuläre Hypertonie

1.Therapie refraktäre Hypertonie (Blutdruck ≥ 160 mmHg systolisch u./o.120 mmHg diastolisch trotz ≥ 3 Anthypertensiva)
2.Plötzliches Auftreten einer Hypertonie vor dem 50. Lebensjahr (Hinweis auf FMD) oder nach dem 50. Lebensjahr (Hinweis auf ANAS)
3. Plötzliche Verschlechterung einer bisher gut eingestellten arteriellen Hypertonie oder Auftreten einer malignen Hypertonie
4.akutes Lungenödem oder rezidivierende kardiale Dekompensation ohne kardiale Ursachen („ flush pulmonary edema“)
5.Plötzliche Anstieg des Serumkreatininwerte bei normalem Urinbefund
6.Überproportionaler (z.B > 20% des Ausgangskreatinins) oder progredienter Anstieg der Retentionswerte unter ACE-Hemmer bzw. AT1-Blockern
7.Unerklärte Hypokaliämie
8.Lumbale bzw. periumbilikales Strömungsgeräusche
9.Größendifferenz beider Nieren oder einseitige Nierenschrumpfung
10.Ausgeprägte Sklerose der Aorta
11.Karotis-, Koronare-, oder periphere arterielle –Verschlusskrankheit Schwere Retinopathie

FMD = Fibromuskulären Dysplasie

ANAS= atherosklerotische Nierenarterienstenose

Es ist unbestritten, dass nicht alle Patienten von der Intervention profitieren. Deshalb ist es wichtig nach festgestellten Nierenarterienstenose herauszufinden welche Patienten tatsächlich von einer Intervention profitieren. Diesbezüglich zeigten Watson und Kollegen [113] in einer prospektiven Studie, dass Patienten mit einer sich verschlechternden Nierenfunktion, am meisten der PTA-Intervention profitieren. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 20 (± 11) Monaten kam bei 55% der Patienten zu einer Verbesserung der Nierenfunktion. Für die restlichen Patienten stabilisierte sich die Nierenfunktion oder die Verschlechterung nahm ab. Dabei ging die Verbesserung oder Stabilisierung der Nierenfunktion einher mit einer Stabilisierung der Nierengröße. Andere prospektive Studien [5,72] bei Patienten mit Niereninsuffizienz kamen zur gleichen Schlussfolgerung. Beutler [5] berichtete aber über die fehlende Antwort bei den Patienten mit bereits chronischen Nierenfunktionsstörungen.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass Patienten mit neu aufgetretener Nierenfunktionsstörung in der akuten Phasen von der interventionellen Revaskularisierung besser davon profitieren als alle anderen. In der Tat sind die aufgrund Perfusionsminderung entstandenen Veränderungen am Glomerulus und Tubulusapparat in der akute Phasen zum

größten Teil noch reversibel [73]. Denn mit der Zeit kommt es zu irreversiblen Veränderungen wie z. B die interstitieller Fibrosierung.

In diesem Kontext liegt die Vermutung nahe, dass eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion hauptsächlich hämodynamische Mechanismen reflektiert, die noch reversibel sind während anhaltende Nierenfunktionsstörung eher für ein chronisches Geschehen und damit Irreversibilität sprechen [94]. Es unterscheiden sich die renovaskuläre Erkrankung von den Renoparenchymatösen (Glomerulosklerose, Nephroangiosklerose, interstitielle Fibrose) dadurch, dass die erste mit einer abrupteren und schnelleren während die zweite mit einer langsameren Entwicklung der Nierenfunktionsstörung einhergeht. Bei der renoparenchymatösen Erkrankung spielen Faktoren wie Alter, Hypertonie und Diabetes allein oder in Kombination eine wichtige Rolle [72].

Es ist deshalb wichtig die renovaskuläre Erkrankung, die gut auf die PTA (mit oder ohne Stent) anspricht von anderen Ursachen der Nierenfunktionsstörung zu unterscheiden. Ein weiterer Faktor für das Ausmaß des Parenchymschadens und damit ein Prognosezeichen scheint der sogenannte „Resistance Index“ zu sein. Radermacher und Kollegen [84] zeigten in Ihrer Studie, dass hohe Strömungswiederstände (RI-index > 0,8) in Segmentarterien schlechte Prognosezeichen sind.

Andere Indikatoren eines fortgeschrittenen Parenchymschadens und damit auch für eine schlechte Prognose nach PTA sind: eine Nierengröße von weniger als 7,5 cm [104], eine Proteinurie von mehr als 1g/d, eine Hyperurikämie, und eine Kreatininclearance unter 40 ml/min [37]. Nach Jensen und Kollegen [49] ist die Bestimmung der Renin Konzentration in der Nierenvenen vor der Intervention mit einer Sensitivität von 95% sowie einer Spezifität von 75% eine gute prediktive Methode bezüglich des klinischen Outcome nach Angioplastie. Es wurden unterschiedliche Marker genannt (in Tabelle 8 zusammengefasst) die das „Outcome“ nach Angioplastie vorhersagen sollen, allerdings wurden für viele dieser Parameter widersprüchliche Daten publiziert.

Tab. 8: Prädiktoren einer erfolgreichen PTA

Nierenarterienstenose ≥ 70%
Resistance-index < 0,8 bzw. hohem intrarenalen enddiastolischen Flussgeschwindigkeit (als Zeichen der hämodynamischen Relevanz der Stenose und noch nicht fortgeschrittener Sklerosierung) und/oder
Systolische Blutdruckwerte >160 mmHg unter Therapie bei erhöhtem Progressionsrisiko und/oder
Nierenarterienstenose > 60% bei Diabetiker mit erhöhten Progressionsrisikos
Nierenarterienstenose mit rascher Nierenfunktionsverschlechterung ohne Hinweis auf renoparenchymatöse Erkrankung
Rezidivierende Lungenödem
Überproportionaler (z.B > 20% des Ausgangskreatinins) oder progredienter Anstieg der Retentionswerte unter ACE-Hemmer bzw. AT1-Blockern

PTA = Perkutanen Transluminalen Angioplastie

ACE-Hemmer = Angitensin –Converting-Enzym-Hemmer

AT1-Blocker = Angiotensin 1-Blocker

4.2.10 Vorgehen bei Nierenarterienstenose

Bisher gibt es keine einheitliches Konzept zum Vorgehen bei Nierenarterienstenose. In folgendem soll schematisch ein Überblick über ein uns überzeugendes Vorgehen dargestellt werden.

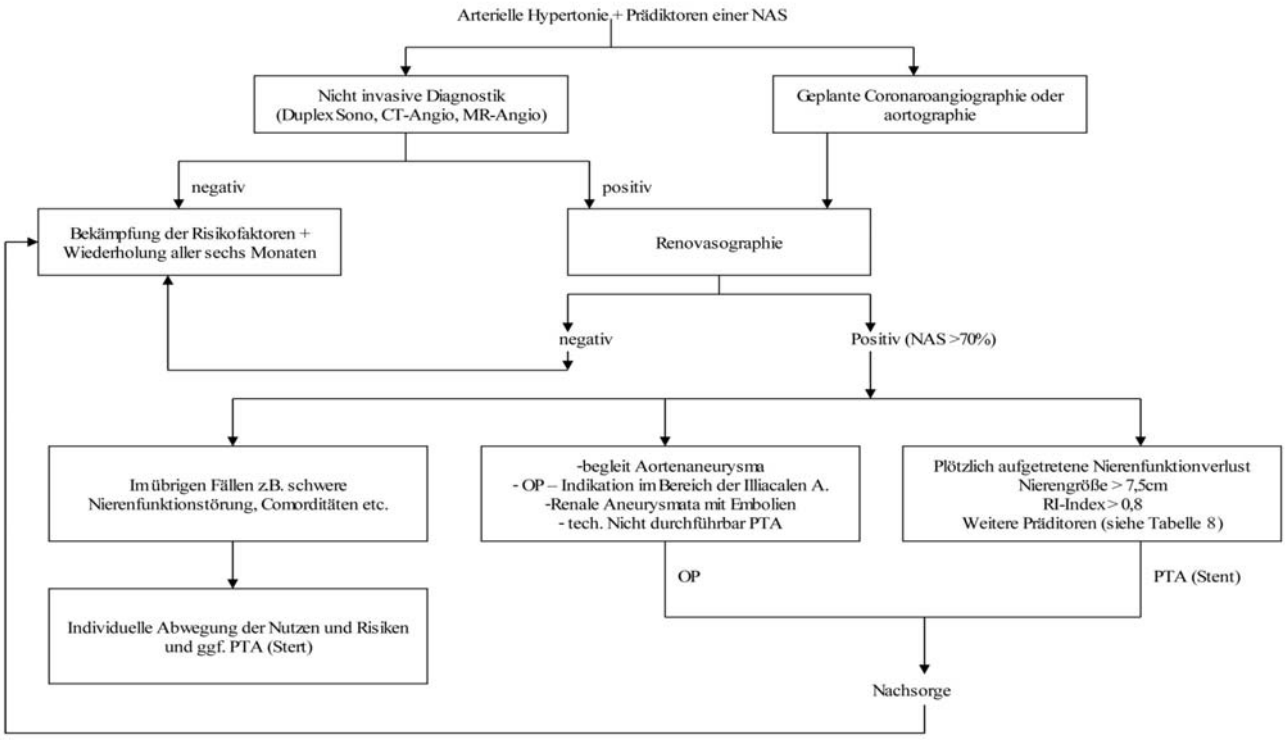


Abb. 15: Vorgehen bei Nierenarterienstenose

PTA = Perkutanen Transluminalen Angioplastie,

NAS = Nierenarterienstenose

RI-index = Resistance-index

Nach einem technisch sowie klinisch erfolgreichen Dilatationsergebnis ist noch lange nicht alles gewonnen. Problem ist natürlich der Langzeitverlauf bei diesen Patienten. Denn die Grundkrankheit, die zu einer ischämisch renovaskulären Nephropathie führt, ist die Atheriosklerose, eine progrediente Erkrankung. Deshalb ist eine begleitende ärztliche Nachbehandlung wünschenswert um das Risikoprofil, das diese Patienten aufweisen durch aktive Bekämpfung von Risikofaktoren günstig zu beeinflussen. Dazu gehören die Nikotinabstinenz, die Einstellung des LDL-Cholesterins < 100 mg/dl, die Regulierung des Blutdruckes <140/85 mmHg beziehungsweise ≤ 120/80mmHg bei Diabetikern, ACE-Hemmer-Therapie (wenn keine Unverträglichkeit), Thrombozytenaggregationshemmung und die Folate [54]. Auch Statine scheinen neben einer Reduktion der kardiovaskulären

Risikofaktoren die Progressionstendenz der atheriosklerotischen Nierenarterienstenose positiv zu beeinflussen [52].
Ferner sichern regelmäßige Kontrolluntersuchungen das frühere Aufdecken möglicher Rezidivstenose [115], wobei nicht jedes klinisches Rezidiv mit einem angiomorphologischen Korrelat des betreffenden Gefäßbezirkes einhergehen muss. Spätestens nach einem ½ Jahr sollte erneut evaluiert werden. Dieses kann durch Dopplersonographie bei entsprechenden Vorbefunden aber auch durch Magnetresonanztomographie mit Gadoliniumkontrastmittel ambulant durchgeführt werden. Im Zweifelsfall ist die direkte Arteriographie möglicherweise in der Dilatationsbereitschaft indiziert. Deshalb müssen diese Patienten lebenslang und eng angebunden an eine Universitätsklinik betreut werden .

4.3 Schlußfolgerung

Die Renovaskuläre Hypertonie ist eine potenziell kausal behandelbare Erkrankung. In dieser Hinsicht hat die Perkutane Transluminale Angioplastie einer Nierenarterienstenose ihren Stellenwert als kausale Behandlung der renovaskulären Hypertonie. Sie ist gegenüber der Chirurgie kostengünstig, weniger invasiv, beliebig wiederholbar und damit viel geeigneter für die oft multimorbiden Patienten mit Nierenarterienstenose. Im Gegensatz zur reinen medikamentösen Behandlung, die nur eine symptomatische Behandlung darstellt ist die PTA eine kausale Behandlung und kann neben der Beseitigung der Nierenarterienstenose auch ihren natürlichen Progressionstendenz positive beeinflussen.
Bei sinnvoller Indikationsstellung und erfolgreicher Durchführung hat sich die PTA neben der Blutdrucksenkung auch in Erhaltung bzw. Verbesserung der Nierenfunktion als potentes Therapiekonzept erwiesen. In der heutigen Zeit steht sogar die Erhaltung bzw. Verbesserung der Nierenfunktion im Vordergrund. In der vorliegende Arbeit sind sowohl die Primärergebnisse als auch die Langzeitergebnisse sehr ermutigend.
Die Ulmer Erfahrungen zeigen, dass die Dilatation von Nierenarterienstenosen in ¾ der Fälle erfolgreich ist. Dieses gilt sowohl für die Nierenfunktion, die sich verbessert oder zumindest nicht weiter oder langsam sich verschlechtert bei bereits eingetretener Niereninsuffizienz. Dies gilt auch für den Bluthochdruck der sich zwar selten normalisiert, aber in der Regel mit weniger Hochdruckmedikamenten dann auskommt. Hierdurch kann die Komplikationsrate der Hypertonie wie Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden.

Was wir aus den Ulmer Erfahrungen klar an Konsequenzen ableiten , ist :

1- die Dilatation von Nierenarterienstenosen ist medizinisch zum Funktionserhalt der Nieren und zur besseren Blutdruckeinstellung indiziert
2- die Komplikationsrate von Nierenartereinstenosendilatation ist vertretbar und eigentlich als gering einzuschätzen.
3- Auch bei bereits dialysepflichtigem Nierenversagen kann die Dilatation von Nierenarterienstenosen die Nierenfunktion wieder restituieren und ist somit indiziert
4- Patienten mit atheriosklerotischen Nierenarterienstenosen müssen langfristig und eng angebunden an eine Universitätsklinik betreut werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegende Arbeit erfolgt eine retrospektive Analyse der zwischen 1991 und 2000 durch Perktutane Transluminale Angioplastie (PTA) in der Abteilung Kardiologie des Universitätsklinikums Ulm behandelten Patienten. Es handelte sich um 57 Patienten mit arterieller Hypertonie mit oder ohne Nierenfunktionsstörungen, bei denen angiographisch eine Nierenarterienstenose von mindesten 70% nachgewiesen wurden. Die PTA wurde in transfemorale Standardtechnik durchgeführt. Nur im einem Fall wurde bei mangelndem Erfolg zusätzlich die transbrachiale Technik versucht. Die Dilatation wurde als erfolgreich bezeichnet wenn die Residualstenose weniger als 50% betrug und wenn keine gravierenden Komplikationen bestand. An manchen Fällen wurde aufgrund „elastischem Recoil", Dissektion oder bedeutender residualer Stenose ein Stent zusätzlich implantiert. Auch Restenosen im Verlauf wurde durch zusätzliche Stentimplantation behandelt.

Von den 57 behandelte Patienten waren Daten von 49 verfügbar. Es handelte sich um 38 Männer und 11 Frauen. Das Alter lag im Median bei 65 Jahre (20-78 Jahre) und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 58 (± 39) Monate. In 47 Fällen konnte die PTA durchgeführt werden und in 14 Fällen (29%) wurde zusätzlich ein Stent implantiert. Die PTA war erfolgreich in 44 Fällen (90%). In 10% war die Dilatation aufgrund anatomischer Gegebenheiten, subtotaler Stenose oder höhergradiger Komplikationen nicht erfolgreich. Die allgemeine Komplikationsrate aufgrund Dissektion, akuter Kontrastmittel-Nephropathie mit zum Teil vorübergehende Dialysepflichtigkeit betrug 12%. Die 30 Tage-Mortalität lag bei 2%,wobei keine sichere Korrelation mit der Intervention nachgewiesen werden konnte. Die allgemeine Mortalität im Langzeitverlauf betrug 18%. Der Tod trat im Median nach 10 Monaten ein und hauptsächlich aufgrund kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Ereignisse. Die Restenoserate trat im Median nach etwa 1 Jahr nach der PTA auf und betrug 18%.

In unsere Arbeit konnte die Effektivität der PTA in der Behandlung der renovaskulären Hypertonie gezeigt werden. In der Tat konnte in dem gesamten Patientenkollektiv nicht nur eine statistisch signifikante Senkung des Blutdruck sowohl unmittelbar als auch im Langzeitverlauf beobachtet werden, sondern die Analyse der individuellen Patientenergebnisse zeigte auch mit 68% Erfolgsrate ebenfalls ermutigende Resultate. Außerdem wurde auch ein Trend zur Einsparung von Antihypertensiva beobachtet. Dass die PTA zum Erhalt oder Verbesserung der Nierenfunktion führt, darauf könnten auch unseren Ergebnissen hindeuten. So wurde ein nephroprotektiver Effekt bei 79% in dem Gesamtenkollektiv sowie bei 63,5% der Patienten mit bereits eingetretener Niereninsuffizienz

beobachtet werden. Bei 3 Patienten normalisierte sich sogar die Nierenfunktion im Verlauf. 2 von 4 dialysepflichtigen Patienten mussten nicht mehr dialysiert werden. Patienten mit Niereninsuffizienz erreichten bereits im Median 6 Monate nach PTA ihren besten Kreatininwert und dieser war signifikante niedriger als vor der Intervention. Im gesamten Patientenkollektiv konnte aber zu keiner Zeit eine statistisch signifikante Senkung des Kreatininwertes nachgewiesen werden. Da der natürliche Verlauf der atherosklerotische Nierenaretrienstenose die Progression bis zum totalen Verschluss mit konsekutivem Nierenfunktionsverlust ist, sind die Verzögerung oder die Aufrechterhaltung der verbleibenden Nierenfunktion lohnende Ziele der PTA.

6 Literaturverzeichnis

[1] Baboolal K Evans C, Moore RH: Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis 31: 971-977 (1998)

[2] Beart AL: Renal artery stent placement. Radiology 191: 619-621 (1994)

[3] Becker GJ, Katzen BT, Dake MD: Noncoronary angioplasty. Radiology 170: 921-940 (1989)

[4] Begelmann SM, Olin JW: Fibromuscular dysplasia. Curr Opin Rheumatol 12: 41-47 (2000)

[5] Beutler JJ, Van Ampting JMA, Van de Ven PJG, Koomans HA, Beek FJA, Woittiez Arend-Jan J, 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 12: 1475-1481 (2001)

[6] Birrer M, Mahler F, Triller J, Baumgartner I: Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with balloon angioplasty: a prospective follow-up study. Eurg J Vasc Endovasc surg 23: 146-152 (2002)

[7] Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, Sos TA, August P: Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. Am J Hypertens 12: 1-7 (1999)

[8] Blum U, Krumme B, Flügel P, Gabelmann A, Lehnert T, Buitrago-Tellez C, Schollmeyer P, Langer M: The treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprotheses after unsuccessful balloon angioplasty. N Engl J Med 336: 459-465 (1997)

[9] Böhm M, Fries R, Hennen B, Köhler H, Kolloch R, Philipp T, Radermacher J, Ritz E, Strauer BE: Indikationen zur Renovasographie und zur perkutanen transluminalen Nierenarteriendilatation. Dtsch Med Wochenschr 128: 150-156 (2003)

[10] Boisclair C, Therasse E, Vincent L, Soulez O, Bui BT, Quèrin S, Robillard P : Treatment of renal angioplasty failure by percutaneous renal artey stenting with Palmaz stents : Midterm technical and clinical results. Amer J Roentgen 168: 245-251 (1997)

[11] Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF Munoz JN: The substance causing renal hypertension. J Physiol 98: 283-298 (1940)

[12] Buller CE, Nogareda JG, Ramanathan K, Ricci DR, Djurdjev O, Tinckam KJ, Penn IM, Fox RS, Stevens LA, Duncan JA, Levin A: The Profil of cardiac patients with renal artery . J Am Coll Cardiol 43: 1606-1613 (2004).

[13] Bush RL, Najibi S, MacDonald J, Lin PH, Chaikof EL, Martin LG, Lumsden AB: Endovascular revascularization of renal artery stenosis: Technical and clinical results. J Vasc Surg 33: 1041-1049 (2001)

[14] Cambria RP, Brewster DC,L'Italien GJ, Gertler JP, Abbott WM, LaMuralgia GM, Moncure AC, Vignati J, Bazari H, Fang LT, Atamian S : Renal artery reconstruction for the preservation of renal function. J Vasc Surg 24: 371-382 (1996)

[15] Campierin C, Giudicissi A, Dalmastri V, Pace G, Neri L, De Giovanni P, La Manna G, Moschella MR, Martello M, Bonomini V: Significante improvement of renal function after correctionb of critical renal artery stenoses in patients with impraired renal function. Nephron 74: 243-244 (1996)

[16] Canzanello VJ, Millan VG, Spiegel JE, Ponce SP, Kopelman RI, Madias NE: Percutaneous transluminal renal angioplasty in the management of the atherosclerotic renovaskular hypertension: results in 100 Patients. Hypertension 13: 163-172 (1989)

[17] Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, Cantwell-Gab K, Davidson RC and Strandness E Jr: Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. Circulation 98: 2866-2872 (1998)

[18] Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, Casadei A, Davidson RC, Strandness DE Jr: Risk of atrophy in kidneys with atherosklerotic renal artery stenosis. Kidney Int 53: 735-742 (1998)

[19] Chaikof EL, Smith III RB, Salam AA, Dodson TF, Lumsden AB, Kosinski AJ, Coyle KA, Allen RC: Ischemic nephropathy and concomitant aortic disease: a ten year experience. J Vasc Surg 19: 135-146 (1994)

[20] Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, Schwab SJ, Crowley J, Stack R, Mccants CB, Mark DB, Bashere TM, Albers F: Survival in renal vascular disease. J Am Soc Nephrol 9: 252-256 (1998)

[21] Council on Scientific Affairs: Percutaneous transluminal angioplasty. J Am Med Ass 251: 764-768 (1884)

[22] Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ: Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. Am Hearth J 136: 913-918 (1998)

[23] Dorros G, Jaff M, Jain A, Dufek C and Mathiak lynne : Follow-up of primary Palmaz -Schatz Stent placement for atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Cardiol 75: 1051-1055 (1995)

[24] Doros G, Jaff M , Mathiak L, Dorros I I, Lowe A, Murphy K, He T: Four-year follow-up of Palmaz-Schatz Stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. Circulation 98: 642-647 (1998)

[25] Doros G, Jaff M , Mathiak L, He T and Multicenter Registry Participiants: Multicenter Palmaz Schatz Stent Renal Artery Revascularization Registry Report: Four-Year

Follow-up of 1,058 Successful Patients. Cathet Cardiovasc Intervent 55: 182-188 (2002)

[26] Dotter CT, Jundkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its applications. Circulation 30: 654-670 (1964)

[27] Farmer CKT, Cook GJR, Blake GM, Reidy J, Scoble JE: Individual kidney function in atherosclerotic nephropathy is not related to the presence of renal artery stenosis. Nephrol Dial Tranplant 14: 2880-2884 (1999)

[28] Fatica RA, Port FK, Young EW: Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. Am J Kidney Dis 37: 1184-1190 (2001)

[29] Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, Mezzasalma L, Oei HY, Piepsz A, Volterrani D: Captopril radionuclide test in renovascular hypertension : a European multicentre study. European Multicentre Study Group. Eur J Nucl Med 20: 617-623 (1993)

[30] Frei U, Schober-Halstenberg HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland 1999. Berlin: www.quasi-niere.de, 2000

[31] Giroux MF, Soulez G, Therasse E, Nicolet V, Froment D, Couteau M, Oliva VL : Percutaneous revascularization of the renal arteries: predictors of outcome. J Vasc Interv Radiol 11: 713-720 (2000)

[32] Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville W: Studies on experimental hypertension I . The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 59: 347-379 (1934)

[33] Greco BA, Breyer JA: The natural history of renal artery stenosis : Who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? Semin Nephrol 16: 2-11 (1996)

[34] Greco BA, Breyer JA: Atheroslerotic ischemic renal disease. Am J Kidney Dis 29: 176-187 (1997).

[35] Grüntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lutolf U, Meier B , Siegenthaler W: Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of renal artery stenosis. Lancet 1: 801-802 (1978)

[36] Hagg A, Aberg H, Eriksson I, Lorelius LE, Morlin C: Fibromuscular dysplasia of the renal artery: management and outcome. Acta Chir Scand 153: 15-20 (1987)

[37] Haller C: Arteriosclerotic renal artery stenosis: conservative versus interventional management. Heart 88: 193-197 (2002)

[38] Hallett JW, Fowl R, O'Brien PC, Bernatz PE, Pairolero PC, Cherry KJ, Hollier LH: Renovascular operations in patients with chronic renal insufficiency : Do the benefits justify the risk? J Vasc Surg 5: 622-627 (1987)

[39] Hallet JW, Textor SC, Kos PB, Nicpon G, Bower TC, Cherry KJ, Gloviczki P, Pairolero PC: Advanced renovascular hypertension and renal insufficiency: Trends in medical comorbidity and surgical approach from 1970 to 1993. J Vasc Surg 21: 750-759 (1995)

[40] Hansen KJ , Starr SM, Sands RE, Burkhart JM, Plonk GW, Dean RH : Comtemporary surgical management of renovascular disease. J Vasc Surg 16: 319-331 (1992)

[41] Hansen KJ: Prevalence of ischemich nephropathy in the arterosclerotic population. Am J Kidney Dis 24: 615-621 (1994)

[42] Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RSC, Baxter GM, Connell JMC, Dominiczak AF, Junor BJR, Briggs JD, Moss JG: Effect of renal artery stenting on progression of renovascular renal failure . Lancet 349: 1133-1136 (1997)

[43] Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ and Bashore TM: Renal artery stenosis: Prevalence and associeted risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. J Am Soc Nephrol 2: 1608-1616 (1992)

[44] Hayes JM, Risius B, Novick AC, Geislinger M, Zelch M, Gifford RW, Vidt DG, Olin JW: Experience with percutaneous transluminal angioplasty for renal artery stenosis at the Cleveland Clinic. J Urol 139: 488-492 (1988)

[45] Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T and Chayama K: Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. N Engl J Med 346: 1954-1962 (2002)

[46] Hollenbeck M, Voiculescu A, Hetzel GR, Sandmann W, Mödder U,Grabensee B: Arterioskleotische Nierenarterienstenose. Bedeutung, Diagnose und Therapieoptionen. Med Klin 97: 335-43 (2002)

[47] Isles C, Main J, O'Connell J, Findlay J, Stewart R, Wilkinson R: Survival associated with renovascular disease in Glasgow and Newcastle. Scot Med J 35: 70-73 (1990)

[48] Isles SG, Robertson S and Hill D: Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten Studies. Q J Med 92: 159-167 (1999)

[49] Jensen G, Zachrisson Bo-F, Delin K, Volkmann R and Aurell M: Treatment of renovascular hypertension: One year result of renal angioplasty. Kidney Int 48:1936-1945 (1995)

[50] Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B and Friberg P: Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis: Relation to sympathic activation , renal function and treatment regimens. J Hypertens 17:1743-1750 (. 1997)

[51] Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF and Rodríguez-Iturbe B: Mechanisms of disease: subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. N Engl J Med 346: 913-923 (2002)

[52] Khong TK, Missouris CG, Belli A-M, MacGregor GA: Regression of atherosclerotic renal artery stenosis with aggressive lipid lowering therapy. J Hum Hypertens 15: 431-433 (2001)

[53] Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M: Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. N Engl J Med 334: 561-566 (1996)

[54] Krumme B and Mann JFE: Atherosclerotic renal artery stenosis in 2001. Are we less confused than before? Nephrol Dial Transplant 16: 2124-2127 (2001)

[55] Kuroda S, Nishida N, Uzu T, Takeji M, Nishimura M, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimuna G : Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. Stroke 31: 61-65 (2000)

[56] La Batide-Alnore A, Azizi M, Froissart M, Raynaud A, Plouin P-F: Split renal renal function outcome after renal angioplasty in patients with unilateral renal artery stenosis. J Am Soc Nephrol 12: 1235-1241(2001)

[57] Lamawansa MD, Bell R, House AK. Short-term and long-term outcom following renovascular reconstruction. Cardiovasc Surg 3: 50-55 (1995)

[58] Lederman R, Mendelson F, Santos R, Phillips H, Stack R, Crowley J: Primary renal artery stenting: characterics and outcomes after 363 procedures. Am Heart J 142: 314-323 (2001)

[59] Leertouwer TC, Derkx Frans HM, Pattynama Peter MT, Deinum J, van Dijk LC, Schalekamp Maarten ADH: Functional effects of renal artery stent placement on treated and contralateral kidneys. Kidney Int 62: 574-579 (2002)

[60] Lermann L, Textor SC: Pathophysiolgy of ischemic nephropathy. Urol Clin North Am 28: 793-803 (2001)

[61] Löhr E, Sievers KW,Verhagen R: Angioplastie der Nierenarterien: Methode und Ergebnisse. Röntgenpraxis 47: 210-212 (1994)

[62] MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtora H, Brown K: Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. Lancet 352: 13-16 (1998)

[63] Mailloux LU, Napolitano B, Belluci AG, Vernace M, Wilkes BM and Mossey RT: Renal vascular disease causing end -stage renal disease , incidence, clinical correlates and outcomes: 20- year clinical experience. Am J Kidney Dis 24: 622-629 (1994)

[64] Mancia G, Parati G: Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. Hypertension 36: 894-900 (2000)

[65] Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, Uzzo RG, Sarkar S, Friend K, Rackson ME,Laragh JH: Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: Accuracy and limitations. Am J Med 90: 30-40 (1991)

[66] Martin LG, Price RB,Casarella WJ, Sones PJ, Wells JO, Zellmer RA, Chuang VP, Silbiger ML, Berkman WA: Percutaneous angioplasty in clinical management of renovascular hypertension: Initial and long term result. Radiology 155: 629-633 (1985

[67] Martin LG, Casarela WJ, Gaylord GM: Azotemia caused by renal artery stenosis: Treatment by percutaneous transluminal renal angioplasty. Am J Roentgenol 150: 839-844 (1988)

[68] Martin LG, Cork RD, Kaufmann SL: Long-term results of angioplasty in 110 patients with renal artery stenosis. J Vasc Interv Radiol 3: 619-626 (1992)

[69] Maxwell MH, Prozan GB: Renovascular hypertension. Prog Cardiovasc Dis 5: 81-117 (1962)

[70] Mias NE, Kwon OJ, Millian VG: Percutaneous transluminal renal angioplasty: a potentially effective treatment for preservation of renal function. Arch Intern Med 142: 693-699 (1982)

[71] Morganti A, Bencini C, Del Vecchio C and Strata M: Treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. J Am Soc Nephrol 13 : S187-S189 (2002)

[72] Muray S, Martín Marisa, Amadeo Maria Luisa, García Carme, Jornet Angel Rodriguez, Vera Manuel, Oliveras Anna, Gómez Xavier, Craver Lourdes, Real Maria Isabel, García Laura, Botey Albert, Montanyà Xavier and Fernández Elvira : Rapid Decline in Renal Function Reflects Reversibilily and Predicts the Outcome After Angioplasty in Renal Artery Stenosis. Am J Kidney Dis 39: 60-66 (2002)

[73] Nawar T, Lefebvre R, Rojo-Ortega JM, Cartier P, Genest J: Reversal of ischemic tubular atrophy. Ann Intern Med 118: 712-719 (1970)

[74] Nordmann AJ, Logan AG: Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD002944 (2003)

[75] Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG, Gifford RW, Pohl MA, Goormastic M: Trends in surgical revascularization for renal artery disease: Ten years experience. J Am Med Ass 257: 498-501 (1987)

[76] Novick AC: Percutaneous transluminal angioplasty and surgery of the renal artery(review). Eur J Vasc Surg 8: 1-9 (1994)

[77] O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG : Blood pressure measuring devices: Recommendations of the European Society of hypertension. Brit Med J 322: 531-536 (2001)

[78] Olin JW, Melia M, Young JR, Graor R, Risius B : Prevalence of atherosclerotic RAS in patients with atherosclerosis elsewhere. Am J Med 88: 46N-51N (1990)

[79] Page IH, Helmer OM: A cristalline pressor substance (angiotonin) resulting from the action between renin and renin activator. J Ex Med 71: 29-42 (1940)

[80] Palmaz JC, Sibitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ: Expandable intra-luminal graft- a preliminary study. Radiology 156: 73-77 (1985)

[81] Pattynama PMT, Becker GJ, Brown J, Zemel G, Benenati JF, Katzen BT: Percutaneous angioplasty for atherosclerotic renal artery disease: effect on renal function in azotemic patients. Cardiovasc Intervent Radiol 17: 143-146 (1994)

[82] Paulsen D, Klow NE, Rogstad B, Leivestad T, Lien B, Vatne K, Fauchald P: Preservation of renal function by percutaneous transluminal angioplasty in ischaemic renal disease. Nephrol Dial Transplantat 14: 1454-1461 (1999)

[83] Preston RA, Epstein M: Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease [editorial]. J Hypertens 15: 1365-1377 (1997)

[84] Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM: Use of doppler Ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 344: 410-417 (2001)

[85] Ramsay LE, Waller PC: Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overwiew of published series. Brit Med J 300: 569-572 (1990)

[86] Rees CR, Palmaz JC, Becker GJ, Ehrman KO, Richter GM, Noeldge G, Noeldge G, Katzen B, Dake MD, Schwarten DE: Palmaz stent in atherosclerotic stenoses involving the ostia of the renal arteries: preliminary report of a multicenter study. Radiology 181: 507-514 (1991)

[87] Rimmer JM, Gennari FJ: Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Ann Intern Med 118: 712-719 (1993)

[88] Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The lohexol Cooperative Study. Kidney Int 47: 254-261 (1995)

[89] Rundback JH , Sacks D, Kent KG, Cooper C, Jones D, Murphy T, Rosenfield K, White C, Bettman M, Cortell S, Puschett J, Clair DG and Cole P: Guidelines for the Reporting of renal artery revascularization in clinical trials. J Vasc Interv Radiol 14:S477-S492 (2003)

[90] Safian RD, Textor SC: Renal artery stenosis. N Engl J Med 344: 431-442 (2001)

[91] Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, and Berger M: Prevalenz of renal artery stenosis in diabetes mellitus: An autopsy study. J Intern Med 229: 489-492 (1991)

[92] Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC : the natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. Urol Clin North Am 11: 383-392 (1984)

[93] Scoble JE, Maher ER, Hamilton G, Dick R, Sweny P, Moorhead JF: Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment – a case for treatment. Clin Nephrol 31: 119-122 (1989)

[94] Shanley PF: The pathology of chronic renal ischemia. Semin Nephrol 16: 21-32 (1996)

[95] Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG: Prognostic Value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and follow-up Program Cooperative Group. Hypertension 13 (suppl 5): I80-I93 (1989)

[96] Simon G: What is critical renal artery stenosis? Implications for treatment. Am J Hypertens 13: 1189-1193 (2000)

[97] Slovut DP Olin JW: Fibromuscular Dysplasia. N Engl J Med 350: 1862-1871 (2004)

[98] Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, Vaughan ED, Laragh JH: Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 309: 274-279 (1983)

[99] Strandness DE: Natural history of renal artery stenosis. Am J Kidney Dis 24: 630-635 (1994)

[100] Swartpol P, Thorvinger BO, Parsson H: Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension. A retrospective study. Int Angiol 11: 195-199 (1992)

[101] Tegtmeyer CJ, Kellum CD, Ayers C: Percutaneous transluminal angioplasty of the renal (results and long-term follow-up). Radiology 153: 77-84 (1984)

[102] Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 343: 180-184 (2000)

[103] Textor SC: Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. Kidney Int 53: 799-811 (1998)

[104] Textor SC, Wilcox CS: Renal artery stenosis: A common, treatable cause of renal failure? Annu Rev Med 52: 421-442 (2001)

[105] Textor SC: Ischemic nephropathy: Where are we now? J Am Soc Nephrol 15: 1974-1982 (2004)

[106] Tuttle KR, Chouinard RF, Weber JT, Dahlstrom LR, Short RA, Henneberry KJ, Dunham LA and Raabe RD: Treatment of atherosclerotic ostial renal artery stenosis with the intravascular stent. American Journal of Kidney Diseases 32: 611-622 (1998)

[107] Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimuna G: Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. Am J Kidney Dis 29: 733-738 (1997)

[108] Van de Ven PJG, Beutler JJ, Kaatee R, Beek FJA, Mali WPTM, Geyskes GG, Koomans HA: Transluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery stenosis. Lancet 346: 672-674 (1995)

[109] Van de ven Peter PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek Frederick JA, Woittiez Arend-Jan, Buskens E, Koomans Hein A, Mali Willem P Th: Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. Lancet 353: 282-286 (1999)

[110] Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA: The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med 342: 1007-1014 (2000)

[111] Vashist A, Heller EN, Brown EJ and Alhaddad IA: Renal artery stenosis: A cardiovascular perspective. Am Heart 143: 559-564 (2002)

[112] Vetrovec GW, Landwehr DM, Edwards VL: Incidence of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography. J Intervent Cardiol 2: 69-76 (1989)

[113] 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 102: 1671-1677 (2000)

[114] Weibull H, Tornquist C, Bergqvist D, Nymn U, Takolander R, Karlsson S, Bergentz S: Reversible renal insufficiency after percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of renal artery stenosis. Acta Chir Scand 150: 295-300 (1984)

[115] Weibull H, Bergquist D, Jonsson K, Hulthen L, Mannhem P, Bergentz SE:Long-term results after percutaneous trasluminal angioplasty of atherosclerotic renal artery stenosis. The importance of intensive follow-up. Eur J Vasc Surg 5: 291-301 (1991)

[116] Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, Jonsson K, Hulthen L, Manhem P: Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. J Vasc Surg 18: 841-850 (1993)

[117] Xue F , Bettman MA , Langdon DR , Wivell WA: Outcome and cost comparison of percutaneous transluminal renal angioplasty , renal arterial stent placement, and renal bypass grafting. Radiology 212: 378-384 (1999)

[118] Zeitler E, Richter E, Wachter G: Renovaskuläre Hypertonie: Invasive perkutane Diagnose- und Therapiemöglichkeiten. Wien Klin Wochenschr: 105: 365-370 (1993)

DANKSAGUNG

Herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. Keller für die Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen. Insbesondere danke ich für sein mir stets entgegengebrachtes Interesse, seine tatkräftige Unterstützung sowie für die vielen fruchtbaren Diskussionen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Harmut Hanke für die Bereitstellung der Daten sowie für seine Unterstützung und fachliche Beratung bei der Gestaltung dieser Dissertation .

Auch möchte ich Herrn Dr. Joachim Kamenz für seine Hilfe, Anregungen und Unterstützung danken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden insbesondere meinem Bruder Jules Towa Kamgne für die Motivation und Unterstützung gerade in den schwierigen Phasen dieser Studie.