

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Erlaubt die Berechnung des „DI-RISK“ (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney) eine spezifische Diagnostik von Nierenarterienstenosen?

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

vorgelegt von Jana Viola Jeken

geboren am 31. August 1984 in Berlin

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	5
II.	Abbildungsverzeichnis	6
III.	Tabellenverzeichnis	6
1.	Zusammenfassung	7
1.1	Deutsche Fassung	7
1.2	Summary	9
2.	Einleitung	11
3.	Material und Methoden	15
3.1	Studiendesign	15
3.2	Patienten	15
3.3	Datenerhebung	16
3.4	Sonographische Untersuchung	16
3.5	Koronarango- und Renovasographie	20
3.6	Quantitative Gefäßanalyse	21
3.7	Definition prävalenter Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren	22
3.8	Datenanalyse	22
4.	Ergebnisse	23
4.1	Patientencharakteristika	23
4.2	Sonographische Charakteristika der Nieren	27

4.3	Δ RI reno-renal und der DI-RISK in der Diagnostik der Nierenarterienstenose	28
4.4	ROC-Analyse verschiedener Grenzwerte von Δ RI reno-renal und des DI-RISK zur Erkennung von Nierenarterienstenosen	29
4.5	Interindividuelle Variabilität der Messung der Widerstandsindizes	31
5.	Diskussion	32
5.1	Etablierte intrarenale sonographische Parameter zur Diagnostik der Nierenarterienstenose	32
5.2	Der DI-RISK zur Diagnostik der Nierenarterienstenose	35
5.3	Therapie der Nierenarterienstenose	36
5.4	Prognoseparameter für den Therapieerfolg	39
5.5	Limitationen	41
5.6	Ausblick	42
6.	Literaturverzeichnis	43
7.	Danksagung	56
8.	Publikationen	57
8.1	Publizierte Abstracts	57
8.2	Weitere Kongressbeiträge	58
9.	Lebenslauf	59
10.	Anhang	60
10.1	Fragebogen	60

I. Abkürzungsverzeichnis

Δ	Differenz
A., Aa.	Arterie, Arterien
Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
CTA	computertomographische Angiographie
DI-RISK	Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney (Differenz der Resistenz-Indizes von Milz und Niere)
HOMA	Homeostasis Model Assessment
MRA	Magnetresonanztomographie
NAST	Nierenarterienstenose
P_d/P_a	Quotient der poststenotischen (distalen) und der prästenotischen (aortalen) intraluminalen Druckwerte
PI	Pulsatilitäts-Index
RI	Resistenz-Index
ROC-Analyse	Receiver-Operating-Characteristic-Analyse
PTRA	perkutane transluminale renale Angioplastie
s.	siehe
vgl.	vergleiche
vs.	versus

II. Abbildungsverzeichnis

1.	Duplexsonographische Messung renaler Widerstandsindizes (stenosierte Niere)	18
2.	Duplexsonographische Messung renaler Widerstandsindizes (nicht-stenosierte Niere)	18
3.	Duplexsonographische Messung lienaler Widerstandsindizes	18
4.	Angiographische Darstellung einer Nierenarterienstenose	21
5.	ROC-Analyse der Sensitivität und Spezifität von Δ RI- und DI-RISK-Werten	30

III. Tabellenverzeichnis

1.	Vergleich von klinischen Daten von Patienten mit und ohne Nierenarterienstenose	25
2.	Vergleich von laborchemischen Daten von Patienten mit und ohne Nierenarterienstenose	26
3.	Sonographische Parameter von Nieren mit und ohne Nierenarterienstenose	27
4.	Diagnostische Präzision von Δ RI reno-renal zum Nachweis von Nierenarterienstenosen	28
5.	Diagnostische Präzision des DI-RISK zum Nachweis von Nierenarterienstenosen	29
6.	Sensitivität und Spezifität ausgewählter Δ RI-Werte	30
7.	Sensitivität und Spezifität ausgewählter DI-RISK-Werte	30

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

Erlaubt die Berechnung des „DI-RISK“ (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney) eine spezifische Diagnostik von Nierenarterienstenosen?

Hintergrund

Die Duplexsonographie wird als etabliertes, nicht-invasives bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Nierenarterienstenosen betrachtet. Zur Diagnostik der Nierenarterienstenosen werden extra- und intrarenale Stenosekriterien herangezogen. Extrarenale Stenosekriterien können aus technischen Gründen nicht immer zuverlässig angewendet werden, intrarenale Parameter weisen in verschiedenen Arbeiten unzureichende Sensitivitäten und Spezifitäten auf.

Ziel dieser Arbeit war es, die Hypothese zu prüfen, ob die Differenz (Δ) der Resistenz-Indizes (RI) von Milz und Niere (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney, „DI-RISK“) als neuer intrarenaler Marker den konventionellen Parametern zur Erkennung von hämodynamisch signifikanten Nierenarterienstenosen überlegen ist.

Material und Methoden

Bei 248 kardiovaskulären Risikopatienten wurde duplexsonographisch das Vorhandensein einer Nierenarterienstenose untersucht; als Referenzmethode diente eine am selben Tag im Rahmen einer Koronarangiographie durchgeführte Renovasographie mit nachfolgender Quantifikation des Stenosegrades (Softwareprogramm CAAS II System). Als „moderat“ wurde eine 50 - 69%ige, als „höhergradig“ eine mindestens 70%ige Diameterstenose definiert.

In der Duplexsonographie wurden als intrarenale Parameter der Nierenarterienstenose

Δ RI reno-renal (RI betroffene Niere - RI kontralaterale Niere) < -5 und der

DI-RISK (RI betroffene Niere - RI Milz) < 0 verglichen.

Ergebnisse

Bei 16 Patienten (6%) wurde angiographisch eine unilaterale Nierenarterienstenose nachgewiesen, davon betrafen vier Stenosen Polararterien. Kein Patient hatte eine bilaterale Nierenarterienstenose. 13 Patienten zeigten moderate Stenosen, drei Patienten höhergradige Lumeneinengungen. Im Vergleich zu der Angiographie erlangte der DI-RISK eine Sensitivität von 27% und eine Spezifität von 95%, Δ RI reno-renal dagegen erreichte eine Sensitivität von 44% und eine Spezifität von 96%.

Schlussfolgerung

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass sich der DI-RISK nicht zur Erfassung von moderaten Nierenarterienstenosen eignet. Da zu wenige höhergradige Stenosen in der Patientenkohorte vorlagen, bleibt unklar, inwieweit der DI-RISK höhergradige und hämodynamisch relevante Stenosen zuverlässig erkennt.

1.2 Summary

Does the calculation of the „DI-RISK“ (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney) allow to specifically diagnose renovascular disease?

Background

Duplex sonography is an established, non-invasive method for diagnosis of renal artery stenosis. Several extra- and intrarenal criteria of stenosis have been defined in duplex sonography. Extrarenal criteria cannot always be reliably applied due to technical difficulties, intrarenal parameters show insufficient sensitivity and specificity in many studies.

The aim of this study was to inspect the hypothesis if a new intrarenal sonographic marker, defined as the Difference (Δ) of the Resistive Indices (RI) in Spleen and Kidney („DI-RISK“), would be superior to conventional sonographic parameters for diagnosis of haemodynamically significant renovascular disease.

Materials and Methods

In 248 patients at elevated cardiovascular risk, the presence of renal artery stenosis was studied by duplex sonography. The results were compared to renal artery angiography performed during a coronary angiography examination. The degree of angiographic renal artery stenosis was measured by CAAS II System software programme. A 50 - 69% diameter stenosis was defined as „moderate“, a $\geq 70\%$ stenosis as „severe“.

In duplex sonography, an established intrarenal parameter for detection of renal artery stenosis, namely

$\Delta\text{RI}_{\text{reno-renal}} (\text{RI affected kidney} - \text{RI contralateral kidney}) < -5$, was compared to the new marker

$\text{DI-RISK} (\text{RI affected kidney} - \text{RI spleen}) < 0$.

Results

16 patients (6%) angiographically showed unilateral renal artery stenosis, among whom four patients had stenosis of accessory renal arteries. There was no patient with a bilateral renovascular disease. 13 patients suffered from a moderate stenosis, three patients from a severe narrowing of the luminal diameter. Compared to angiography, the DI-RISK had a

sensitivity of 27% and a specificity of 95%, whereas Δ RI reno-renal reached a sensitivity of 44% and specificity of 96%.

Conclusion

The results of this study show that the DI-RISK cannot be used for the detection of moderate renal artery stenosis. As there were too few patients with severe stenosis in the cohort, it remains unproven to what extent the DI-RISK might allow to detect severe and hemodynamically relevant renal artery stenosis.

2. Einleitung

Nierenarterienstenosen sind Ursache von renovaskulärer Hypertonie, ischämischer Nephropathie und plötzlich einsetzender akuter Lungenödeme („flash pulmonary edema“). Sie sind einer der häufigsten Gründe einer sekundären und somit potentiell reversiblen Hypertonie, die einen relevanten Anteil aller Hochdruckerkrankungen verursacht und sich durch besonders schweren und therapieresistenten Bluthochdruck äußern kann (ESC and ESH Guidelines 2007, Joint National Committee 2004).

Bei 90% aller Patienten mit Nierenarterienstenose liegt eine arteriosklerotische Gefäßerkrankung zugrunde, bei den übrigen Patienten handelt es sich zumeist um eine fibromuskuläre Dysplasie; wesentlich seltener sind Arteriitiden, Dissektionen oder Thrombosen der Nierenarterie. Patienten mit arteriosklerotischer Nierenarterienstenose unterscheiden sich von Patienten mit fibromuskulärer Dysplasie durch höheres Alter und höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren. Obgleich bereits aus diesem Grund Patienten mit arteriosklerotischen Nierenarterienstenosen kardiovaskuläre Hoch-Risikopatienten sind, zeigen epidemiologische Studien, dass selbst nach statistischer Korrektur für klassische Risikofaktoren und prävalente arteriosklerotische Gefäßerkrankungen zusätzlich ein erhöhtes Risiko dieser Patientengruppe für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse (Edwards et al. 2005) und Todesfälle (Conlon et al. 2001) verbleibt.

Vor dem Hintergrund dieses erhöhten kardiovaskulären Risikoprofiles einerseits und aufgrund potentieller kausaler Therapieoptionen andererseits, ist es wichtig, bei Patienten mit arterieller Hypertonie rechtzeitig eine Nierenarterienstenose zu diagnostizieren.

Diagnostischer Goldstandard der Nierenarterienstenose ist die intraarterielle Angiographie, die als invasives Verfahren Risiken wie Blutungen, Gefäßverletzungen, Strahlenbelastung und Kontrastmittelreaktionen birgt; deshalb werden nicht-invasive Methoden zum Screening hypertensiver Patienten präferiert. Einen Sonderfall stellen Renovasographien im Rahmen von Koronarangiographien dar (ACC/AHA Practice Guidelines 2005, Böhm et al. 2003), da hier die Risiken der Arterienpunktion und der Kontrastmittelinjektion bereits durch die Koronarangiographie akzeptiert werden.

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Untersuchungen zu weniger invasiven

diagnostischen Methoden durchgeführt, einige wichtige von Vasbinder et al. (2001) in einer Metaanalyse auf ihre Sensitivität und Spezifität hin verglichen: Die computertomographische Angiographie (CTA) und die Magnetresonanztomographie (MRA) mit Gadolinium zeigten hierbei signifikant die beste Sensitivität und Spezifität, gefolgt von der MRA ohne Kontrastmittel, der Duplexsonographie, der Captopril-Nierenzintigraphie und dem Captopril-Test. Eine folgende prospektive Studie der gleichen Arbeitsgruppe zeigte jedoch eine große Untersucherabhängigkeit und - verglichen mit der zuvor publizierten eigenen Metaanalyse - eine deutlich eingeschränkte Sensitivität und Spezifität sowohl der MRA als auch der CTA, so dass beide Verfahren die Angiographie als Goldstandard vorerst nicht ablösen konnten (Vasbinder et al. 2004). Entscheidende Nachteile von CTA und Gadolinium-Kontrast-MRA werden Kontrastmittel- und (im Falle der CTA) Strahlenbelastungen bleiben. Ebenso wie die intraarterielle Angiographie sind CTA und MRA nur eingeschränkt verfügbar, zeitaufwendig und kostenintensiv, somit zur Routine- und Verlaufskontrolle nicht optimal. In diesen Punkten ist ihnen die Duplexsonographie überlegen, so dass diese heutzutage vielfach als erstes diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf eine Nierenarterienstenose eingesetzt wird.

Zur Diagnostik der Nierenarterienstenose mittels Duplexsonographie werden direkte und indirekte Kriterien herangezogen: Direkte Kriterien sind einerseits eine maximale systolische Flussgeschwindigkeit von $> 1,8 - 2,0$ m/s in der proximalen Nierenarterie (Hoffmann et al. 1991, Miralles et al. 1996) andererseits ein aus maximaler systolischer Flussgeschwindigkeit von Nierenarterie und Aorta bestimmter renal-aortaler Quotient $> 2,5 - 3,5$ (Hoffmann et al. 1991, Soares et al. 2006). Diese Kriterien wiesen in mehreren klinischen Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Nierenarterienstenosen auf (Hoffmann et al. 1991, Strandness et al. 1994, Miralles et al. 1996, Soares et al. 2006).

Unter erschwerten Schallbedingungen wie bei Adipositas und Meteorismus ist die Flussgeschwindigkeitsmessung der sonographisch schwer zugänglichen proximalen Nierenarterie allerdings sehr schwierig, zeitaufwendig und setzt eine große Erfahrung des Untersuchers voraus. Schließlich kann eine fehlende oder inadäquate Korrektur für den Einschallwinkel zu falschen Messergebnissen führen.

Technisch weniger anspruchsvoll ist die Erfassung der indirekten Kriterien zur Diagnose einer Nierenarterienstenose mittels Duplexsonographie durch Analyse des intrarenalen Flussprofils in der stenosierten Niere, das als „Tardus-parvus-Flussprofil“ mit verzögertem

Anstieg der Flußgeschwindigkeiten (s. Abb. 1) erstmals von Kotval et al. (1989) als poststenotisches Phänomen bei peripheren Gefäßverschlüssen beschrieben wurde. Zur Quantifikation des Tardus-parvus-Flussprofils dienen eine verlängerte Akzelerationszeit von > 70 ms (Handa et al. 1988) und ein verminderter Akzelerationsindex $< 3,78$ der Flusskurve (Handa et al. 1988). Weitere indirekte Kriterien der Nierenarterienstenose sind - im Seitenvergleich - verminderte Widerstandsindizes der intrarenalen Gefäße auf der stenosierten Seite (Differenz (Δ) der Resistenz-Indizes (RI) < -5 und der Pulsatilitäts-Indizes (PI) ≤ -12) (Schwerk et al. 1994, Bardelli et al. 1992). Die Datenlage bezüglich der optimalen Parameter ist allerdings umstritten:

Zahlreiche Veröffentlichungen befassen sich mit der qualitativen Analyse der Tardus-parvus-Flussprofilmorphologie (Stavros et al. 1992, Kliewer et al. 1994). Hohe Sensitivitäten und Spezifitäten konnten durch die Differenzbildung der Widerstandsindizes zwischen beiden Nieren erzielt werden, wobei in der Literatur unterschiedliche Grenzwerte als pathologisch definiert wurden (Schwerk et al. 1994, Riehl et al. 1997). Andere Arbeitsgruppen präferieren Akzelerationszeit und -index, wobei sich eine systolische Akzeleration $\leq 3,0$ m/s² als Parameter zur Erkennung von Nierenarterienstenosen etablierte (Ripollés et al. 2001, Kliewer et al. 1993, Halpern et al. 1995).

Die Reliabilität dieser indirekten Parameter zur Diagnose der Nierenarterienstenose wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass die qualitative Analyse der Tardus-parvus-Flussmorphologie (Kliewer et al. 1994) und die Bestimmung aller Akzelerationsindizes eine deutliche Untersucherabhängigkeit aufweisen (Gottlieb et al. 1997, Ripollés et al. 2001, Demirpolat et al. 2003) und die Seitendifferenz der Widerstandsindizes bei beidseitiger Nierenarterienstenose und bei Stenosen von Arterien mit anatomischen oder funktionellen Einzelnieren versagt (Riehl et al. 1997, Malatino et al. 1998, Saeed et al. 2009). In Abwägung der verschiedenen technischen Limitationen der indirekten Stenoseparameter hat sich im klinischen Arbeitsleben zumeist die Bestimmung von Δ RI etabliert.

In vieler Hinsicht werden intrarenale Widerstandsindizes zur Beurteilung von Nierenerkrankungen bestimmt (Krumme et al. 2006, Platt et al. 1990). In mehreren Vorarbeiten der vorgelegten Dissertationsschrift konnte der diagnostische Nutzen der gleichzeitigen Messung von intrarenalen und intralialen Widerstandsindizes untersucht werden. Da intraliale Widerstandsindizes das Ausmaß systemischer Gefäßschädigungen

widerspiegeln (Grün 2008), erlaubt eine Subtraktion der intralialen von den intrarenalen Widerstandsindizes (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney, „DI-RISK“) einen organspezifischeren sonographischen Parameter der Nieren zu erhalten als die unkorrigierten Widerstandsindizes (Herath et al. 2010).

Die vorgelegte Arbeit sollte die Hypothese prüfen, ob bei kardiovaskulären Risikopatienten die Differenz der Widerstandsindizes von Milz und Niere ein besserer Parameter zur Diagnostik der Nierenarterienstenose ist als etablierte Verfahren wie die Differenzbildung der Widerstandsindizes zwischen beiden Nieren.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven Studie, die von April 2007 bis Juni 2010 gemeinsam von der Klinik für Innere Medizin III und IV des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt wurde, sollte die Differenz (Δ) der Resistenz-Indizes (RI) von Milz und Niere (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney, „DI-RISK“) als neuer duplexsonographischer Parameter zur Diagnostik von hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenosen geprüft werden.

3.2 Patienten

Zur Beantwortung der Studienhypothese wurden 248 kardiovaskuläre Risikopatienten untersucht. Alle Patienten erhielten am Tag der stationären Aufnahme in das Universitätsklinikum des Saarlandes konsekutiv zunächst eine duplexsonographische Untersuchung, anschließend eine Renovasographie im Rahmen einer elektiven Koronarangiographie. Die Indikationsstellung zur Renovasographie folgte den internationalen Leitlinien der American Heart Association (ACC/AHA Practice Guidelines 2005) sowie nationalen interdisziplinären Konsensusempfehlungen (Böhm et al. 2003), zumeist aufgrund höhergradiger arterieller Hypertonie bisher unklarer Genese.

Als Ausschlusskriterien der Studie waren definiert:

- fortgeschrittene chronische Nierenerkrankungen (Kreatinin $> 2,5$ mg/dl)
- portale Hypertonie
- relevante Stenose des Truncus coeliacus
- prävalentes Vorhofflimmern
- fehlende Einwilligung in die Studienteilnahme
- Alter < 18 Jahre

Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt. Ein Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte nur nach schriftlicher Einwilligung.

3.3 Datenerhebung

Am Morgen der stationären Aufnahme wurde zunächst nach mehrminütiger Ruhephase eine Messung von Blutdruck und Herzfrequenz in liegender Position durchgeführt. Anschließend erfolgte aus einer Plastikverweilkanüle die Entnahme von 59,3 ml venösen Blutes zur Bestimmung von Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Insulin, Eiweiß, CRP, Phosphat, Aldosteron, Renin, Hb_{1c}, Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes (Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin - Zentrallabor).

Die Insulinresistenz wurde wie folgt berechnet:

$$\text{HOMA (Homeostasis Model Assessment) - Index} = \frac{\text{(Nüchterninsulin } \mu\text{IU/ml} \times \text{Nüchternglukose mg/dl})}{405}$$

Körpergewicht und Körpergröße wurden erfragt, der Body-Maß-Index (BMI) gemäß der Formel

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)}/\text{Größe (m}^2\text{)} \text{ berechnet.}$$

Mittels eines konventionellen Maßbandes wurden der Hüftumfang in Höhe des Trochanter majors femoris und - in Expiration - der Taillenumfang in der Mitte der zwölften Rippe und der Crista iliaca gemessen.

Zur Erfassung prävalenter kardiovaskulärer Erkrankungen sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren wurde ein standardisierter Fragebogen (s. Anhang) eingesetzt, den die Patienten in einem Interview mit den Untersuchern beantworteten.

Am Tag nach der Aufnahme wurden aus dem ersten Morgenurin Albumin und Kreatinin bestimmt und die Albuminurie als Quotient von Urin-Albumin und Urin-Kreatinin definiert. Aus logistischen Gründen konnte bei 81 Patienten keine Urinprobe asserviert werden.

3.4 Sonographische Untersuchung

Die Untersuchungen wurden mit dem Ultraschallgerät Sequoia 512 von Siemens (Erlangen, Deutschland) mit einem 4 MHz Sektorschallkopf in Rückenlage des Patienten durchgeführt. Die Darstellung der Nieren und Nierengefäße sowie der Milz und Milzgefäße erfolgte von dorsal translumbal bzw. - thorakal, bei der Nierenuntersuchung

wurde der Schallkopf kaudal der 12. Rippe, bei der Milzsonographie im Bereich der 9. bis zur 11. Rippe links positioniert. Im sonographischen B-Bild wurde die Morphologie von Nieren und Milz beurteilt und die Größe der Organe gemessen. Die Nierenvolumina wurden nach der Ellipsoid-Formel berechnet (Bakker et al. 1999):

$$\text{Nierenvolumen (ml)} = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe} \times \pi/6$$

Die Bestimmung der Widerstandsindizes von Nieren und Milz erfolgte mittels farbkodierter Duplexsonographie. Die renalen Widerstandsindizes wurden in den Aa. interlobares am Übergang von Pyelon zum Nierenparenchym in jeweils einem Gefäß von Oberpol, Interpolarregion und Unterpol gemessen. In der Milz erfolgte die Messung der Widerstandesindizes in drei unterschiedlichen Segmentarterien der A. lienalis nahe dem Milzhilum bei Übertritt in das Parenchym. Die Widerstandswerte Resistenz-Index (RI) und Pulsatilitäts-Index (PI) errechneten sich nach manueller Umrandung der Dopplerflusskurve durch folgende Formeln:

RI = [(maximale systolische Geschwindigkeit - maximale enddiastolische Geschwindigkeit)/ maximale systolische Geschwindigkeit] x 100

PI = [(maximale systolische Geschwindigkeit - maximale enddiastolische Geschwindigkeit)/ mittlere maximale Geschwindigkeit] x 100

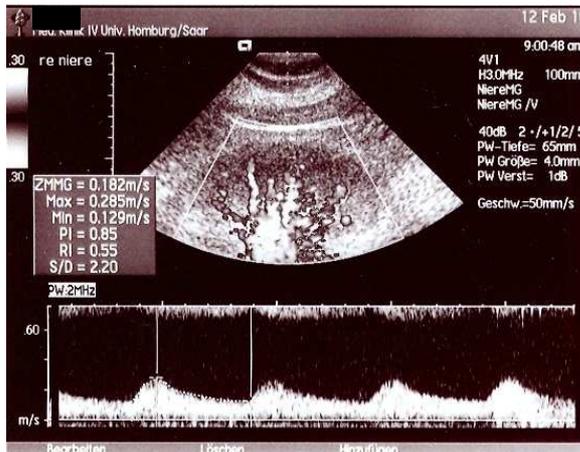


Abb. 1: Duplexsonographische Messung renaler Widerstandsindizes (stenosierte Niere); RI = 55

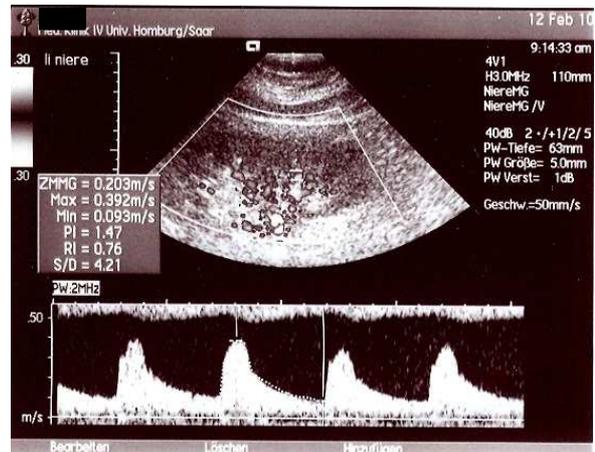


Abb. 2: Duplexsonographische Messung renaler Widerstandsindizes (nicht-stenosierte Niere); RI = 76

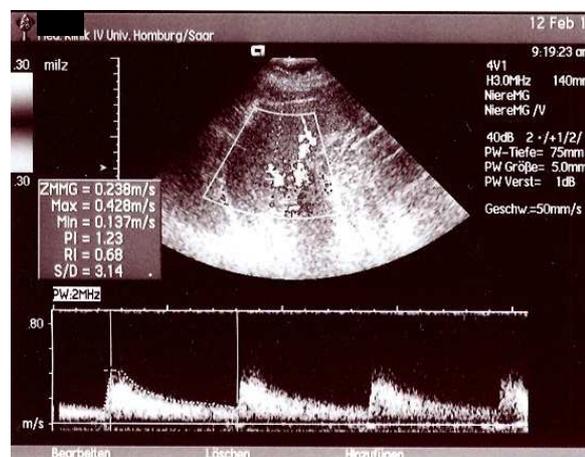


Abb. 3: Duplexsonographische Messung lienaler Widerstandsindizes; RI = 68

Aus den drei RI- und PI-Werten beider Nieren und der Milz wurde jeweils ein Mittelwert erstellt und aus den Mittelwerten folgende sonographische Parameter errechnet:

Δ RI reno-renal = RI untersuchte Niere - RI kontralaterale Niere

Δ PI reno-renal = PI untersuchte Niere - PI kontralaterale Niere

DI-RISK = RI untersuchte Niere - RI Milz

DI-PISK = PI untersuchte Niere - PI Milz

Zu Studienbeginn vordefiniert wurden als pathologische Grenzwerte zur Diagnostik von Nierenarterienstenosen ein ΔRI reno-renal < -5 und ein $DI-RISK < 0$. Die Definition von $\Delta RI < -5$ fußt auf den Arbeiten von Schwerk et al. (1994) und Krumme et al. (1996), die ein $\Delta RI < -5$ als indirektes Kriterium der Nierenarterienstenose untersuchten. Nachfolgend konnte sich dieser Grenzwert im klinischen Alltagsleben als sonographischer Referenzwert etablieren, gegen den neue sonographische Parameter verglichen werden sollten. Die Definition des $DI-RISK < 0$ als Grenzwert beruht auf einer Vorarbeit dieser Dissertationsschrift, in der bei nierengesunden Menschen lienale RI durchschnittlich um 6 ± 4 niedriger waren als renale RI (Grün 2008). Da einerseits eine Verminderung der RI-Werte in einer stenosierten Niere um 5 als Diagnosekriterium der Nierenarterienstenose etabliert ist, andererseits gesunde Nieren gegenüber der gesunden Milz um 6 ± 4 höhere Widerstandsindizes aufweisen, wurde die Differenz der Widerstandsindizes von Milz und Niere dann als pathologisch vermindert betrachtet, wenn die Niere niedrige RI-Werte aufweist als die Milz ($DI-RISK < 0$). Zudem weisen weniger als 10% aller nierengesunden Probanden höhere lienale RI-Werte als renale RI-Werte ($DI-RISK < 0$) auf, so dass eine ausreichende Spezifität erwartet werden durfte. Außerdem stellt ein $DI-RISK < 0$ einen sehr leicht zu erinnernden Grenzwert für den praktischen duplexsonographischen Einsatz dar, so dass bewusst *a priori* dieser Grenzwert gewählt worden war. *A posteriori* wurden weitere Grenzwerte für ΔRI und den $DI-RISK$ in einer Receiver-Operating-Characteristic(ROC)-Analyse hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität überprüft.

Zum Ausschluss relevanter Begleiterkrankungen, die den $DI-RISK$ beeinflussen könnten, erfolgte eine Bestimmung der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit im Truncus coeliacus und eine Messung des Diameters der Pfortader. Eine hämodynamisch signifikante Stenose des Truncus coeliacus wurde bei einer maximalen Flussgeschwindigkeit > 2 m/s definiert (Lim et al. 1999) und im Falle einer solchen relevanten Stenose auf die Berechnung des $DI-RISK$ verzichtet. Für die Darstellung des Truncus coeliacus wurde der Schallkopf 5 - 8 cm unterhalb des Sternums auf der Medianachse positioniert, der Einstrahlwinkel zur Gefäßachse war dabei $< 60^\circ$.

Unterhalb des rechten Rippenbogens wurde nach der optimalen Darstellung der Pfortader gesucht, eine Erweiterung der Pfortader > 15 mm als möglicher Hinweis auf eine portale Hypertonie angesehen und als pathologisch definiert.

Bei sechs Patienten konnten aus methodischen Gründen keine splenalen Widerstandsindizes abgeleitet werden, bei 16 Patienten lag eine hämodynamisch signifikante Stenose des Truncus coeliacus vor, so dass auf eine $DI-RISK$ -Berechnung

verzichtet wurde. Somit konnten von 44 Nieren keine DI-RISK-Werte bestimmt werden. Kein Patient wies eine pathologische Erweiterung der Pfortader auf, die eine Berechnung des DI-RISK nicht ermöglicht hätte.

Die durchschnittliche Untersuchungszeit betrug 30 - 40 Minuten.

Die Verfasserin dieser Dissertationsschrift hat 248 Ultraschalluntersuchungen ausgewertet, davon hat sie 127 selbst durchgeführt, die anderen wurden von einer zweiten Untersucherin vollzogen. Zur Überprüfung der interindividuellen Variabilität der Messungen erfolgte bei zehn gesunden Kontrollpersonen die Bestimmung von Widerstandsindizes durch beide Untersucherinnen.

3.5 Koronarangio- und Renovasographie

Die Koronarangiographie mit anschließender Renovasographie (konventionell, keine digitale Subtraktionsangiographie) wurde mit einem der folgenden Angiographiesystemen durchgeführt: Philips Biplanes Integris BH5000 System, Philips Biplanes Integris Allura 9 System oder Philips Biplanes Poly C2-LARC System (jeweils Philips Medical Systems Netherlands, Best, Netherlands).

In Rückenlage des Patienten wurde für die Untersuchung die rechte bzw. linke A. femoralis communis auf Höhe des Femurkopfes aufgesucht und nach lokaler Betäubung des umgebenden Gewebes punktiert. Mittels Seldinger-Technik wurde die Arterie kanüliert und eine Gefäßschleuse von sechs French eingelegt. Für eine Lävokardiographie wurde zunächst ein Pigtailkatheter nach Judkins-Technik in den linken Ventrikel des Herzens platziert. Mit 30 ml Röntgenkontrastmittel (Imeron® 350, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) erfolgte die Darstellung des linken Ventrikels und es wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Anschließend wurde mit einem Judkins- oder Amplatz-Katheter der Abgang der Koronararterien aus der Aorta aufgesucht und die Koronar- und gegebenenfalls die Bypassgefäße selektiv dargestellt.

Im Anschluss daran wurde der Abgang der rechten und linken Nierenarterie aus der Aorta jeweils mit einem JR4-Katheter sondiert und die Nierenarterien selektiv dargestellt. Stellte sich nach Kontrastmittelinjektion in eine Nierenarterie ein Teil des Nierenparenchyms nicht röntgenologisch dar, wurde nach akzessorischen Polararterien gesucht. Die Renovasographie wurde biplan in 0° RAO- und 90° LAO-Projektion durchgeführt. Zur Darstellung der Nierengefäße wurden etwa 20 ml Röntgenkontrastmittel benötigt.

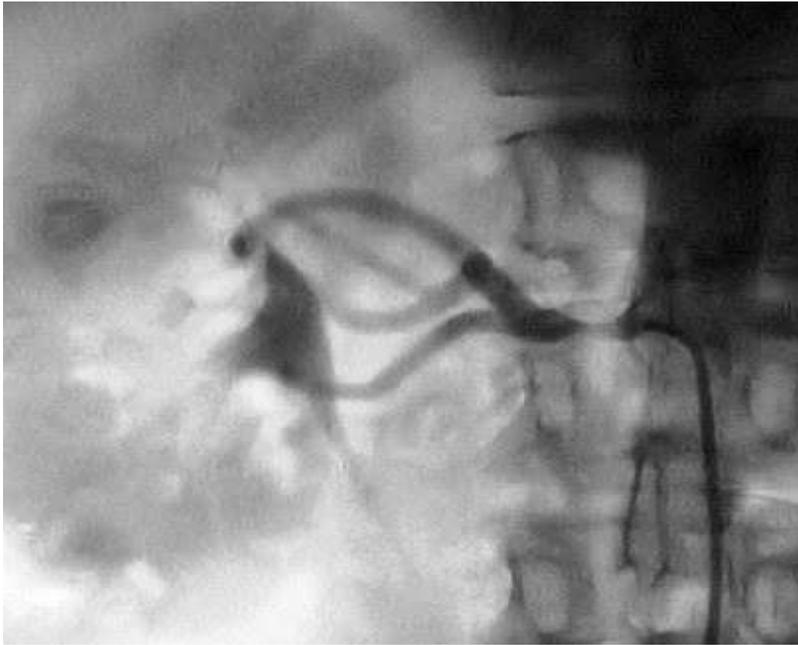


Abb. 4: Angiographische Darstellung einer Nierenarterienstenose

3.6 Quantitative Gefäßanalyse

Aus der Aufnahmesequenz einer Nierenarterie mit Röntgenkontrastmittel wurde jeweils ein repräsentatives Standbild ausgewählt und mit Hilfe des Softwareprogramms CAAS II System (Pie Medical, Niederlande) ausgewertet. Nach Konturierung der Nierenarterie wurde die Länge und der minimale, mittlere und maximale Diameter sowie die Diameterstenose des Gefäßes berechnet. Alle Polararterien, die mehr als ein Drittel der Niere perfundierten, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Stenosediameter wurden eingeteilt in $< 50\%$, $50 - 69\%$ und $\geq 70\%$.

Sieben Nieren von sieben unterschiedlichen Patienten fielen aus der angiographischen Bewertung: Bei vier Nieren wurde bei ausgeprägt anguliertem Verlauf der Aorta abdominalis oder extrem atypischem Abgang der Nierenarterie aus der Aorta auf eine selektive Sondierung der betroffenen Nierenarterie zur Limitierung der Kontrastmittelexposition verzichtet. Bei drei Nieren mit arterieller Doppelversorgung wurde auf eine selektive angiographische Darstellung von Polararterien zur Limitierung der Kontrastmittelexposition ebenfalls bewusst verzichtet, da das jeweils stenosefreie Hauptgefäß mehr als 80% des Nierenparenchyms perfundierte.

3.7 Definition prävalenter Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren

Eine koronare Herzerkrankung wurde diagnostiziert, wenn entweder bereits vor der aktuellen stationären Aufnahme während eines vorhergehenden Krankenhausaufenthaltes eine koronare Revaskularisation erfolgt war oder in der aktuellen Koronarangiographie eine $\geq 50\%$ Stenosierung mindestens einer Koronararterie vorlag. Nach der Anzahl der betroffenen Koronararterien wurde eine koronare Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung definiert.

Eine familiäre Belastung mit vorzeitigem kardiovaskulären Ereignissen wurde erklärt, falls ein akuter Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei Eltern oder Geschwistern des Patienten vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten war.

Als Diabetiker galten Patienten mit selbstberichtetem Diabetes mellitus, antidiabetischer Medikation und/oder Nüchtern-Glukose ≥ 126 mg/dl. Zu aktiven Rauchern wurden Patienten gezählt, die in den vorangegangenen vier Wochen mindestens eine Zigarette geraucht hatten.

Als sportliche Betätigung galten Aktivitäten, die länger als 30 Minuten andauerten und vom Patienten als „schweißtreibend“ empfunden wurden.

3.8 Datenanalyse

Die Daten wurden mit dem Programm Excel 2003 (Microsoft, Redmond, USA) erfasst; die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (Statistical Product and Service Solution; IBM; Armonk, USA), Version 18.

In den Tabellen werden kategoriale Merkmale als Prozentwerte gezeigt, stetige Merkmale als Mittelwert \pm Standardabweichung; die Signifikanzprüfung der kategorialen Merkmale erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test, die der stetigen Merkmale durch den Mann-Whitney-U-Test. Als statistisch signifikant galten in allen Tests p-Werte $\leq 0,05$. *A priori* wurden als pathologische Grenzwerte für die Diagnose einer Nierenarterienstenose ein Δ RI reno-renal < -5 und ein DI-RISK < 0 definiert. Die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert folgte van Stralen et al. (2009). *A posteriori* wurden weitere Grenzwerte von Δ RI und dem DI-RISK mittels ROC-Analyse untersucht. Zur Überprüfung der interindividuellen Variabilität der sonographischen Messungen zwischen den beiden Untersucherinnen wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

248 Patienten (194 Männer und 54 Frauen) wurden in die Studie eingeschlossen; das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug $63,7 \pm 9,1$ Jahre.

Kein Patient wies eine Einzelniere auf, so dass 496 Nieren untersucht wurden, von denen 39 Nieren (14 rechte Nieren, 25 linke Nieren) eine arterielle Doppelversorgung und eine (linksseitige) Niere eine arterielle Dreifachversorgung aufwiesen. Drei Patienten wiesen auf beiden Seiten zwei Nierenarterien auf. Wie im Material- und Methodenteil dargestellt, wurden sieben Nieren aus der angiographischen Auswertung ausgeschlossen.

Eine Differenzbildung (Δ) der Resistenz-Indizes (RI) von Milz und Niere (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney, „DI-RISK“) war bei 44 Nieren - wie im Material- und Methodenteil begründet - nicht möglich. Eine dieser 44 Nieren wurde auch aus der angiographischen Darstellung ausgeschlossen, so dass für 43 angiographisch erfolgreich dargestellte Nieren keine DI-RISK Werte vorlagen.

Bei 16 Patienten wurde angiographisch eine Nierenarterienstenose nachgewiesen - entsprechend einer Prävalenz von 6% in dem untersuchten Studienkollektiv von kardiovaskulären Risikopatienten. Alle Nierenarterienstenosen waren unilateral, vier Stenosen betrafen Polararterien. Nach Quantifizierung der Nierenarterienstenose zeigte sich bei 13 Patienten eine „moderate“ (50 - 69%ige) und bei drei Patienten eine „höhergradige“ ($\geq 70\%$ ige) Lumeneinengung, kein Patient wies einen totalen Gefäßverschluss auf. Auf der Basis der klinischen und angiographischen Befunde wurden alle Nierenarterienstenosen als präsumtiv arteriosklerotisch definiert, Nierenarterienstenosen aufgrund von fibromuskulärer Dysplasie wurden nicht nachgewiesen.

Patienten mit Nierenarterienstenose unterschieden sich signifikant von Patienten ohne Nierenarterienstenose in höherem Alter ($68,6 \pm 6,5$ Jahre vs. $63,4 \pm 9,2$ Jahre; $p = 0,016$) und höheren systolischen Blutdruckwerten (167 ± 13 mmHg vs. 151 ± 22 mmHg; $p = 0,001$). Bezüglich anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (BMI, Bauchumfang, Rauchen, familiärer Vorbelastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen, Diabetes mellitus, körperlicher Inaktivität), der linksventrikulären systolischen Funktion und des Schweregrads der KHK konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (vgl.

Tabelle 1).

In den untersuchten Laborparametern unterschieden sich Patienten mit Nierenarterienstenose signifikant von Patienten ohne Nierenarterienstenose durch niedrigere Kalzium-Werte ($2,3 \pm 0,1$ mmol/l vs. $2,4 \pm 0,1$ mmol/l; $p = 0,034$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Retentionswerten Kreatinin und Harnstoff, dem Inflammationsparameter CRP oder in der Albuminurie (vgl. Tabelle 2).

Patienten	Gesamt n = 248	NAST n = 16	Keine NAST n =232	p-Wert
Alter (Jahre)	63,7 ± 9,1	68,6 ± 6,5	63,4 ± 9,2	0,016
Männlich	194 (78%)	14 (88%)	180 (76%)	0,534
Körpergewicht (kg)	83,9 ± 13,8	82,9 ± 12,0	84,0 ± 13,9	0,827
Körpergröße (cm)	172 ± 8	173 ± 8	172 ± 8	0,931
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 4,0	27,7 ± 2,8	28,3 ± 4,0	0,743
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	65,7 ± 11,5	61,9 ± 8,9	66,0 ± 11,6	0,144
Blutdruck systolisch (mmHg)	152 ± 21	167 ± 13	151 ± 22	0,001
Blutdruck diastolisch (mmHg)	82 ± 10	82 ± 7	82 ± 10	0,861
Hüftumfang (cm)	104 ± 8	103 ± 8	104 ± 8	0,512
Bauchumfang (cm) in Expiration	102 ± 11	103 ± 11	102 ± 11	0,968
Derzeitige Raucher	40 (16%)	1 (6%)	39 (17%)	0,481
Familiäre Belastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen	67 (27%)	6 (38%)	61 (26%)	0,383
Diabetes mellitus	78 (32%)	5 (31%)	73 (32%)	1,000
Kein Sport	183 (74%)	10 (63%)	173 (75%)	0,875
Sport 1 – 2 x pro Woche	40 (16%)	4 (25%)	36 (16%)	
Sport 3 – 4 x pro Woche	10 (4%)	1 (6%)	9 (4%)	
Sport 5 – 7 x pro Woche	14 (6%)	1 (6%)	13 (6%)	
Ejektionsfraktion (%)	66,8 ± 13,8	69,7 ± 11,0	66,6 ± 14,0	0,584
KHK 0	69 (28%)	1 (6%)	68 (29%)	0,078
KHK 1	39 (16%)	2 (13%)	37 (16%)	
KHK 2	53 (21%)	3 (19%)	50 (22%)	
KHK 3	86 (35%)	10 (63%)	76 (34%)	

Tabelle 1: Vergleich von klinischen Daten von Patienten mit und ohne Nierenarterienstenose; kategoriale Merkmale als Prozentwerte, stetige Merkmale als Mittelwert ± Standardabweichung, p ≤ 0,05 signifikant (grau unterlegt)

Patienten	Gesamt n = 248	NAST n = 16	Keine NAST n = 232	p-Wert
Natrium (mmol/l)	141 ± 3	141 ± 2	141 ± 3	0,688
Kalium (mmol/l)	4,0 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4,0 ± 0,4	0,845
Kalzium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,034
Kreatinin (mg/dl)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,094
Harnstoff (mg/dl)	39,0 ± 12,2	40,3 ± 10,3	38,9 ± 12,3	0,342
Glukose (mg/dl)	124 ± 39	119 ± 23	124 ± 40	0,583
Insulinresistenz	4,9 ± 12,9	3,1 ± 3,0	5,0 ± 13,3	0,461
Eiweiß (g/l)	75,7 ± 4,2	75,8 ± 5,2	75,7 ± 4,2	0,585
CRP (mg/l)	3,6 ± 8,3	5,3 ± 6,1	3,5 ± 8,4	0,099
Phosphat (mg/dl)	3,2 ± 0,6	3,1 ± 0,6	3,3 ± 0,6	0,643
Aldosteron (pg/ml) ¹	120 ± 90	90 ± 35	123 ± 92	0,077
Renin (pg/ml) ²	42 ± 144	14 ± 26	44 ± 149	0,407
HbA1c (%)	6,0 ± 1,1	6,0 ± 0,8	6,1 ± 1,1	0,834
Gesamtcholesterin (mg/dl)	191 ± 53	186 ± 54	191 ± 53	0,806
Triglyzeride (mg/dl)	159 ± 123	151 ± 80	160 ± 125	0,969
LDL-Cholesterin (mg/dl)	116 ± 45	118 ± 41	116 ± 45	0,661
HDL-Cholesterin (mg/dl)	49,0 ± 14,5	44,9 ± 14,0	49,3 ± 14,6	0,182
Albuminurie (g/g Kreatinin) ³	15,9 ± 66,9	5,5 ± 12,3	16,6 ± 68,9	0,287

Tabelle 2: Vergleich von laborchemischen Daten von Patienten mit und ohne Nierenarterienstenose; stetige Merkmale als Mittelwert ± Standardabweichung, $p \leq 0,05$ signifikant (grau unterlegt)

¹ Daten bei 20 Personen fehlend

² Daten bei 29 Personen fehlend

³ Daten bei 81 Personen fehlend

4.2 Sonographische Charakteristika der Nieren

Die sonographisch ermittelten Nierengrößen und -volumina von Nieren mit und ohne Nierenarterienstenose unterschieden sich nicht signifikant. Die Absolutwerte der Resistenz-Indizes (RI) und Pulsatilitäts-Indizes (PI) in den stenosierten Nieren gegenüber nicht-stenosierten Nieren waren nur tendenziell vermindert ($p > 0,05$), dagegen unterschieden sich die Werte bei dem Vergleich mit den kontralateralen Nieren (Δ RI und Δ PI) signifikant, dies war auch bei der Gegenüberstellung von stenosierten und nicht-stenosierten Nieren für den DI-RISK und DI-PISK zu beobachten (vgl. Tabelle 3).

Nieren	Gesamt n = 489	NAST n = 16	Keine NAST n = 473	p-Wert
Nierenlänge (cm)	11,4 ± 1,1	11,4 ± 1,1	11,4 ± 1,1	0,871
Nierenvolumen (ml)	164 ± 47	147 ± 40	165 ± 48	0,490
RI renal	71,5 ± 7,1	70,6 ± 6,3	71,5 ± 7,2	0,664
PI renal	143 ± 34	134 ± 25	143 ± 34	0,326
Δ RI reno-renal	0,0 ± 3,3	-4,5 ± 5,4	0,2 ± 3,1	< 0,001
Δ PI reno-renal	0,1 ± 16,7	-19,7 ± 18,7	0,8 ± 16,2	< 0,001
DI-RISK ⁴	7,0 ± 4,7	3,4 ± 5,5	7,1 ± 4,6	0,015
DI-PISK ⁵	33,3 ± 23,3	17,1 ± 19,7	33,9 ± 23,2	0,011

Tabelle 3: Sonographische Parameter von Nieren mit und ohne Nierenarterienstenose; stetige Merkmale als Mittelwert ± Standardabweichung, $p \leq 0,05$ signifikant (grau unterlegt)

Δ RI reno-renal = RI untersuchte Niere - RI kontralaterale Niere

Δ PI reno-renal = PI untersuchte Niere - PI kontralaterale Niere

DI-RISK = RI untersuchte Niere - RI Milz

DI-PISK = PI untersuchte Niere - PI Milz

⁴ Daten bei 43 Nieren fehlend

⁵ Daten bei 43 Nieren fehlend

4.3 Δ RI reno-renal und der DI-RISK in der Diagnostik der Nierenarterienstenose

Unter Anwendung von Δ RI reno-renal < -5 als etabliertes diagnostisches Kriterium konnten sieben von 16 Nierenarterienstenosen korrekt erkannt werden, dies entspricht einer Sensitivität von 44%. Die Spezifität beträgt 96%, da 449 von 469 nicht-stenosierten Nieren keinen Δ RI reno-renal < -5 aufwiesen. Umgekehrt lag bei 27 Nieren mit einem Δ RI reno-renal < -5 in sieben Fällen eine Nierenarterienstenose vor, dieses Ergebnis entspricht einem positiven prädiktiven Wert von 26%; der negative prädiktive Wert liegt bei 98% (vgl. Tabelle 4).

Nieren	Gesamt n = 485	NAST n = 16	keine NAST n = 469
ΔRI reno-renal < -5	27 (6%)	7 (44%)	20 (4%)
ΔRI reno-renal ≥ 5	458 (94%)	9 (56%)	449 (96%)

Sensitivität: $7/16 = 44\%$ **Positiver Prädiktiver Wert:** $7/27 = 26\%$

Spezifität: $449/469 = 96\%$ **Negativer Prädiktiver Wert:** $449/458 = 98\%$

Tabelle 4: Diagnostische Präzision von Δ RI reno-renal zum Nachweis von Nierenarterienstenosen; Testkriterien nach van Stralen et al. (2009)

Die Sensitivität des vordefinierten Grenzwertes des DI-RISK < 0 zur Erkennung von Nierenarterienstenosen beträgt 27%, da nur vier von 15 Nierenarterienstenosen auffindig gemacht werden konnten. Von 421 nicht-stenosierten Nieren wiesen 410 einen DI-RISK ≥ 0 auf, so dass die Spezifität 95% ist. Der positive prädiktive Wert liegt bei 16%, der negative prädiktive Wert bei 97% (vgl. Tabelle 5).

Nieren	Gesamt n = 446	NAST n = 15	keine NAST n = 431
DI-RISK < 0	25 (6%)	4 (27%)	21 (5%)
DI-RISK ≥ 0	421 (94%)	11 (73%)	410 (95%)

Sensitivität: $4/15 = 27\%$ Positiver Prädiktiver Wert: $4/25 = 16\%$

Spezifität: $410/431 = 95\%$ Negativer Prädiktiver Wert: $410/421 = 97\%$

Tabelle 5: Diagnostische Präzision des DI-RISK zum Nachweis von Nierenarterienstenosen; Testkriterien nach van Stralen et al. (2009)

4.4 ROC-Analyse verschiedener Grenzwerte von Δ RI reno-renal und des DI-RISK zur Erkennung von Nierenarterienstenosen

Neben den beiden vordefinierten Grenzwerten wurden *a posteriori* die Sensitivität und Spezifität weiterer Grenzwerte von Δ RI reno-renal und des DI-RISK zur Erkennung von Nierenarterienstenosen mit einer ROC-Analyse untersucht und graphisch aufgetragen (s. Abb. 5). Die ROC-Analyse zeigt, dass eine hohe Sensitivität nur bei Akzeptanz einer deutlich sinkenden Spezifität erreicht wird, wie in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

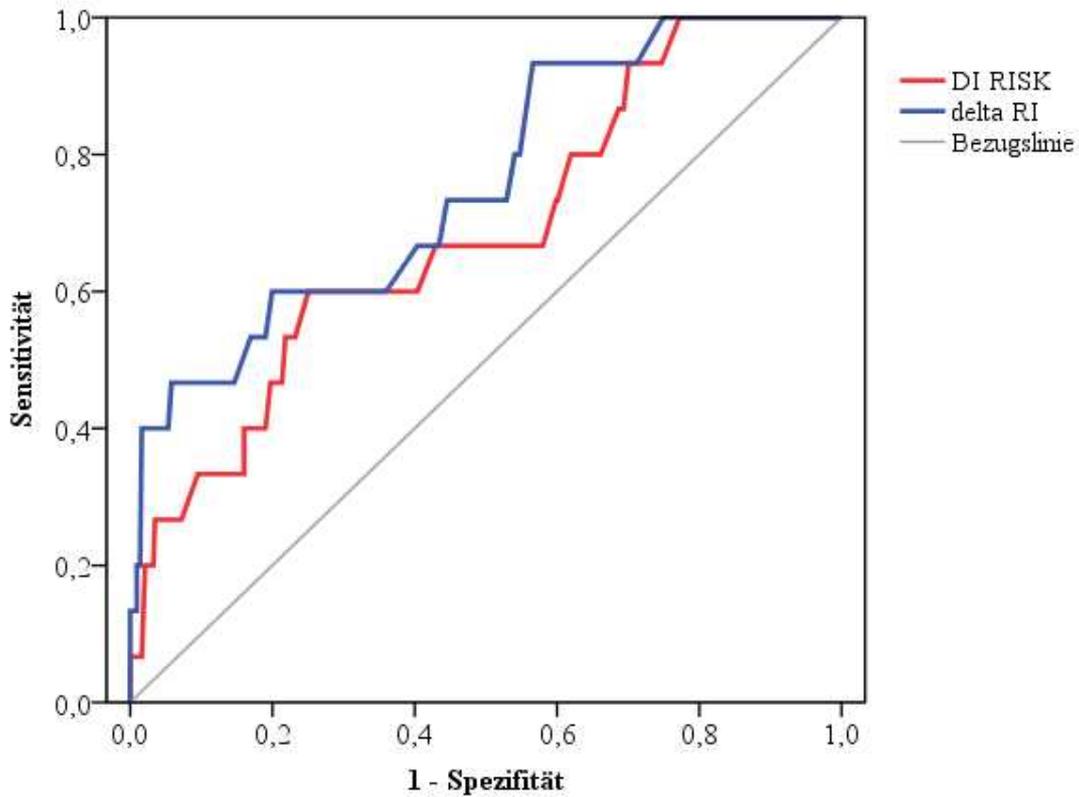


Abb. 5: ROC-Analyse der Sensitivität und Spezifität von Δ RI- und DI-RISK-Werten

Δ RI n = 16	Sensitivität	Spezifität
-10	13%	100%
-9	19%	100%
-8	19%	100%
-7	19%	99%
-6	25%	98%
-5	44%	96%
-4	50%	91%
-3	50%	85%
-2	63%	78%
-1	63%	65%

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität ausgewählter Δ RI-Werte; *a priori* vordefinierter Grenzwert grau unterlegt

DI-RISK n = 15	Sensitivität	Spezifität
-4	7%	99%
-3	7%	99%
-2	13%	98%
-1	20%	97%
0	27%	95%
1	27%	93%
2	33%	86%
3	40%	82%
4	53%	77%
5	60%	69%

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität ausgewählter DI-RISK-Werte; *a priori* vordefinierter Grenzwert grau unterlegt

4.5 Interindividuelle Variabilität der Messung der Widerstandsindizes

Um die interindividuelle Variabilität der Messung der Widerstandsindizes zu prüfen, wurden bei zehn gesunden Kontrollpersonen die Widerstandsindizes durch beide Untersucherinnen gemessen. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient für die sonographischen Messungen der beiden Untersucherinnen beträgt für die RI der Nieren 0,618 und für die RI der Milz 0,798.

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Hypothese zu prüfen, ob die Differenz (Δ) der Widerstandsindizes (RI) von Milz und Niere (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney, „DI-RISK“) konventionellen intrarenalen duplexsonographischen Parametern zur Erkennung von Nierenarterienstenosen überlegen ist. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der DI-RISK zur Diagnostik von moderaten Nierenarterienstenosen ungeeignet ist; verglichen mit der Angiographie als Referenzmethode erlangte er eine Sensitivität von 27% bei einer hohen Spezifität von 95%, wenn der vordefinierte Grenzwert von 0 verwendet wird.

5.1 Etablierte intrarenale sonographische Parameter zur Diagnostik der Nierenarterienstenose

Die Duplexsonographie ist aufgrund fehlender Invasivität und Strahlenbelastung häufig das erste bildgebende Verfahren bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Nierenarterienstenose (ACC/AHA Practice Guidelines 2005).

Wie einleitend kurz dargestellt, werden zur Diagnostik der Nierenarterienstenose mittels Duplexsonographie direkte und indirekte Kriterien benutzt: Direkte Kriterien - wie die maximale systolische Flussgeschwindigkeit von $> 1,8 - 2,0$ m/s in der proximalen Nierenarterie (Hoffmann et al. 1991, Miralles et al. 1996) und der aus maximaler systolischer Flussgeschwindigkeit von Nierenarterie und Aorta bestimmte renal-aortale Quotient von $> 2,5 - 3,5$ (Hoffmann et al. 1991, Soares et al. 2006) - wiesen in mehreren klinischen Studien hohe Sensitivitäten und Spezifitäten zur Erkennung von Nierenarterienstenosen auf (Hoffmann et al. 1991, Strandness et al. 1994, Miralles et al. 1996, Soares et al. 2006). Allerdings zeigten sich diese direkten Parameter im klinischen Alltag oft als ungeeignet, da unter erschwerten Schallbedingungen wie beispielsweise bei Adipositas und Meteorismus die Flussgeschwindigkeitsmessung der sonographisch schwer zugänglichen proximalen Nierenarterie sehr schwierig und zeitaufwendig sein kann, eine große Erfahrung der Untersucher voraussetzt und bei inadäquater Korrektur sich für den Einschallwinkel falsche Messergebnisse ergeben.

Aus den oben genannten Gründen ergibt sich die Notwendigkeit der Erfassung indirekter duplexsonographischer Kriterien einer Nierenarterienstenose. Nachdem Kotval et al. (1989) erstmals ein „Tardus-parvus-Flussprofil“ mit verzögertem Anstieg der Flußgeschwindigkeiten in der Dopplerkurve (s. Abb. 1) als poststenotisches Phänomen bei peripheren Gefäßverschlüssen beschrieben, wurden qualitative Analysen der Flusskurve (Stavros et al. 1992, Kliewer et al. 1994), Akzelerationsindizes und Widerstandsindizes zur Diagnostik von Nierenarterienstenosen diskutiert.

Zur Quantifikation des Tardus-parvus-Flussprofils dienen Akzelerationsindizes wie eine verlängerte Akzelerationszeit von > 70 ms (Handa et al. 1988) oder eine verminderte Akzeleration von $\leq 3,0$ m/s² der Flusskurve (Ripollés et al. 2001, Kliewer et al. 1993, Halpern et al. 1995). Um die Diagnose einer Nierenarterienstenose mittels der Widerstandsindizes zu stellen, wurden auf der stenosierten Seite im Vergleich zur nicht-stenosierten Resistenz-Indizes (RI) < -5 und Pulsatilitäts-Indizes (PI) ≤ -12 definiert (Δ RI < -5 und Δ PI ≤ -12) (Schwerk et al. 1994, Bardelli et al. 1992).

Allerdings sind auch diese indirekten Parameter nur eingeschränkt anwendbar, da die Seitendifferenz der Widerstandsindizes bei beidseitiger Nierenarterienstenose und bei Stenosen der Arterien von Einzelnieren versagt (Riehl et al. 1997, Malatino et al. 1998, Saeed et al. 2009) und die qualitative Analyse der Tardus-parvus-Flussmorphologie (Kliewer et al. 1994) und die Bestimmung der Akzelerationsindizes eine deutliche Untersucherabhängigkeit aufweisen (Gottlieb et al. 1997, Ripollés et al. 2001, Demirpolat et al. 2003). Interessanterweise scheinen die intrarenalen Widerstandsindizes eine geringere Untersucherabhängigkeit aufzuweisen, die sich in der vorgelegten Arbeit in dem hohen Intraklassenkorrelationskoeffizienten widerspiegelt.

Viele jüngere Arbeiten setzen sich weiter mit der Suche nach neuen indirekten intrarenalen Parametern auseinander: So stellten Bardelli et al. 2006 eine maximale systolische Akzeleration von $\leq 4,0$ m/s² und einen maximalen Akzelerationsindex von $\leq 9,0$ s⁻¹ zur Diagnostik von Nierenarterienstenosen vor, die durch Messung des steilen Anfangsteils der Flusskurve eher nachzuvollziehen seien als die Berechnungen der anderen Akzelerationsindizes; die besten Ergebnisse wurden für den maximalen Akzelerationsindex erzielt. Eine hohe Sensitivität und Spezifität konnten zwar durch Saeed et al. (2009) für diesen Parameter bestätigt werden, unterschieden sich in dieser Arbeit allerdings nicht deutlich von der maximalen systolischen Akzeleration; anzumerken ist, dass auch in diesen beiden Arbeiten unterschiedliche Grenzwerte für die Indizes festgelegt

wurden. Zusammenfassend besteht aufgrund der zahlreichen vorgeschlagenen - und nicht einheitlich definierten - extra- und intrarenalen duplexsonographischen Parametern zur Diagnostik von Nierenarterienstenosen kein Konsensus, welcher sonographische Marker verwendet werden sollte.

Die Interpretation des Tardus-parvus-Flussprofils bezüglich aller intrarenalen Parameter zur Diagnostik von Nierenarterienstenosen kann schwierig sein, weil das Tardus-parvus-Flussprofil sich oftmals erst bei höhergradigen Stenosen ausprägt: So stellten Schwerk et al. (1994) und Krumme et al. (1996) dar, dass die Sensitivität von ΔRI umso höher ist, je ausgeprägter der Stenosegrad ($> 70\%$). Akzelerationszeit und Akzeleration zur Quantifizierung des Tardus-parvus-Flussprofils zeigten bei Ripollés et al. (2001) erst bei $> 75\%$ ig stenosierten Nierenarterien Signifikanz, bei Kliewer et al. (1993) lediglich die Akzeleration bei 80 - 95%igen Stenosen. Aber selbst bei Begrenzung der intrarenalen Parameter auf höhergradige Stenosen konnten nicht immer optimale Ergebnisse erzielt werden: Staub et al. (2006) erzeugten für $\Delta RI \leq -5$ für $\geq 50\%$ ige Stenosen eine Sensitivität von 31% und auch für $\geq 70\%$ ige Stenosen nur eine Sensitivität von 42%.

Ursache einer unzureichenden Ausprägung des Tardus-parvus-Flussprofils können außer geringgradigen Stenosen auch stark arteriosklerotisch veränderte Nierengefäße sein, die eine geringere Compliance aufweisen. Krumme et al. (1996) zeigten, dass ΔRI bei schweren arteriosklerotisch bedingten Nierenarterienstenosen ($> 70\%$) signifikant niedriger ausfiel als bei Stenosen von fibromuskulärer Dysplasie gleichen Stenosegrads (-9 ± 8 vs. -13 ± 7); insgesamt konnten 52% der schweren arteriosklerotisch bedingten Nierenarterienstenosen nicht mittels $\Delta RI < -5$ identifiziert werden, dagegen alle Stenosen bei fibromuskulärer Dysplasie. Ripollés et al. (2001) erzielten zur Diagnostik von Nierenarterienstenosen $> 75\%$ mit einer Akzelerationszeit > 80 ms, einer Akzeleration $\leq 1,0$ m/s² und $\Delta RI < -5$ bei unter 50jährigen Patienten Sensitivitäten von 100%, 100% und 90% und bei über 50jährigen Patienten Sensitivitäten von 75%, 75% und 0%. Bude et al. (1994) zeigten am Modell deutliche Zusammenhänge von der Compliance der poststenotischen Gefäße und Ausprägung des poststenotischen Tardus-parvus-Flussprofils.

Daraufhin zu weisen ist, dass Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern eine Beurteilung der Dopplerflussspektren durch ΔRI nicht möglich machen, da ein unregelmäßiger Blutfluss die Messergebnisse verfälscht.

5.2 Der DI-RISK zur Diagnostik der Nierenarterienstenose

Mit zunehmendem Alter sklerosieren die Blutgefäße des Körpers; in der Niere weisen arteriosklerotisch veränderte Blutgefäße einhergehend mit einer verminderten Compliance höhere Widerstandsindizes auf, aber auch intrinsische Nierenerkrankungen wie die interstitiellen sowie die diabetische Nephropathie können erhöhte Widerstandsindizes zeigen (Mostbeck et al. 1991, Platt et al. 1990, Ishimura et al. 1997). Widerstandsindizes können somit systemische Veränderungen des Gefäßstatus‘ und intrarenale Veränderungen widerspiegeln (Heine et al. 2007). Aufgrund dieser Beobachtungen sollten Untersuchungen zeigen, inwiefern die systemischen Effekte auf die intrarenalen Widerstandsindizes durch parallele Bestimmung eines extrarenalen Korrekturfaktors zu vermindern seien. Wie einleitend beschrieben, wurden in mehreren Vorarbeiten dieser Dissertationsschrift neben den intrarenalen die intralialen Widerstandsindizes bestimmt. So konnte bei Nierengesunden ein Zusammenhang von erhöhten Widerstandsindizes in Nieren und Milz mit arteriosklerotischen Risikofaktoren sowie subklinischer Arteriosklerose gefunden werden (Grün 2008). Durchschnittlich waren lienale RI um 6 ± 4 niedriger als renale RI (Grün 2008).

Subtrahiert man also die intralialen von den intrarenalen Widerstandsindizes, erhält man mit dem DI-RISK einen sonographischen Parameter, der sich bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung als organspezifischer erwies als die unkorrigierten Widerstandsindizes und somit lokal-renale Schädigungen zuverlässiger von systemisch-vaskulären Einflussfaktoren unterscheidet (Herath et al. 2010). In einer großen Kohorte von 279 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung waren die DI-RISK-Werte höher als bei Nierengesunden (9 ± 5 vs. 6 ± 4) (Herath et al. 2010, Grün 2008).

In der vorgelegten Dissertationsschrift sollte untersucht werden, ob die Bestimmung des DI-RISK auch eine spezifischere Diagnostik von Nierenarterienstenosen erlaubt: Es wurde der Überlegung nachgegangen, ob bei prävalenten Nierenarterienstenosen auf der stenosierten Seite ein erniedrigter DI-RISK-Wert ($\text{DI-RISK} < 0$) vorliegt, da als Ausdruck eines renal-lokalen pathologischen Prozesses die RI der stenosierten Niere die in der Milz gemessenen „systemischen“ RI unterschreiten. Da Nierengesunde einen durchschnittlichen DI-RISK von 6 ± 4 aufweisen (Grün 2008) und $\Delta\text{RI}_{\text{reno-renal}} < -5$ zur Diagnose einer Nierenarterienstenose definiert wurde (Schwerk et al. 1994, Krumme et al. 1996), ist ein gegenüber Gesunden um ~ 5 vermindertes DI-RISK ($\text{DI-RISK} < 0$) als Grenzwert zur

Erkennung von Nierenarterienstenosen gewählt worden. Außerdem weisen weniger als 10% aller gesunden Erwachsenen einen $DI-RISK < 0$ auf (Grün 2008).

Als Vorteil des $DI-RISK$ gegenüber ΔRI reno-renal wurde postuliert, dass durch den Vergleich mit intralialen Widerstandsindizes auch beidseitige Nierenarterienstenosen oder Stenosen von Arterien bei Einzelnieren geprüft werden könnten. Dass die Erkennung dieser Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose besonders wichtig ist, zeigten beispielsweise Conlon et al. (2001) in der signifikant erniedrigten Vier-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose im Gegensatz zu Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose.

5.3 Therapie der Nierenarterienstenose

Sofern eine Nierenarterienstenose diagnostisch gesichert wird, muss nachfolgend die Therapie festgelegt werden. Man kann alternativ versuchen, die renovaskulär bedingte Hypertonie medikamentös zu behandeln oder die Nierenarterienstenose invasiv durch perkutane transluminale renale Angioplastie (PTRA), Stenting oder einen chirurgischen Eingriff zu korrigieren.

Gegen eine konservative Therapie der renovaskulären Hypertonie, die auf eine Therapie der funktionellen Stenose verzichtet, spricht anscheinend die Beobachtung, dass Nierenarterienstenosen eine ischämische Nephropathie hervorrufen können, die zur Atrophie und Funktionseinschränkungen der Niere führen (Caps et al. 1998, Dean et al. 1981, Edwards et al. 2003) und in einem terminalen Nierenversagen münden kann (van Ampting et al. 2003). Crowley et al. (1998) zeigten eine durchschnittliche Progression des Stenosierungsprozesses von 28% in sechs Jahren bei Patienten, die mindestens zwei Koronarangiographien kombiniert mit abdominaler Aortographie erhielten; Wright et al. (2002) stellten in ihrer Arbeit dar, dass 10% der Patienten mit Nierenarterienstenose in $27,7 \pm 18,7$ Monaten dialysepflichtig wurden. Eine Niereninsuffizienz erhöht wiederum das kardiovaskuläre Risiko und geht mit einer kürzeren Lebenserwartung einher (Go et al. 2004, de Jager et al. 2009).

Dennoch besteht kein Konsens über die optimale Therapie der Nierenarterienstenose: Chirurgische Korrekturen der Nierenarterie zeigten Ergebnisse mit unterschiedlichen Erfolgsquoten (Morris et al. 1960, Kirkendall et al. 1967, Hunt et al. 1974, Foster et al.

1975, Uzzo et al. 2002); chirurgische Eingriffe können jedoch zu perioperativen Komplikationen führen und gehen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko nierenkranker Patienten und kardiovaskulärer Risikogruppen einher (Hallett et al. 1987).

Als Grüntzig et al. 1978 die PTRA von Nierenarterienstenosen einführten, stellte dies eine aussichtsreiche Alternative zur chirurgischen Therapie dar; Weibull et al. (1993) zeigten in einer prospektiv randomisierten Studie, dass die Erfolgsquoten von PTRA und Operationen vergleichbar waren, die PTRA aber mit tendenziell weniger schweren Komplikationen einherging. Allerdings stellte sich heraus, dass die PTRA insbesondere bei arteriosklerotischen Nierenarterienstenosen und im ostialen Bereich der Nierenarterie eine hohe Versagensrate und Bildung von Restenosen aufwies (Sos et al. 1983, Plouin et al. 1993). Durch die Entwicklung der Stents konnte ein Großteil dieser technischen Misserfolge behoben werden, die mit der PTRA verbunden waren (MacLeod et al. 1995, White et al. 1997, Blum et al. 1997, van de Ven et al. 1999).

Trotz guter technischer Ergebnisse konnte dennoch bislang nicht einhellig ein klarer klinischer Vorteil der Intervention (PTRA oder Stenting) gezeigt werden, weder für den Blutdruckwert noch für die Nierenfunktion. Zwar existieren zahlreiche retrospektive Arbeiten, in denen Erfolge und Scheitern diskutiert werden, allein bei der fibromuskulären Dysplasie besteht aber weitgehender Konsens, dass die PTRA sehr gute Ergebnisse erreicht (Tegtmeyer et al. 1982, Ramsey et al. 1990).

Im Gegensatz dazu zeigten drei prospektive randomisierte Arbeiten zur PTRA in den folgenden Jahren, dass gegenüber einer rein medikamentösen Therapie die PTRA einer arteriosklerotischen Nierenarterienstenose allenfalls eine geringgradige Reduktion der antihypertensiven Medikation erlaubt, ohne dass die Blutdruckwerte oder die Nierenfunktion signifikant verbessert werden konnten (Plouin et al. 1998, Webster et al. 1998, van Jaarsveld et al. 2000). Obgleich zwischenzeitlich die PTRA bei ostialen Nierenarterienstenosen aufgrund besserer technischer Erfolge weitgehend durch ein Stenting der Stenose ersetzt wurde, zeigten dennoch die STAR- (Bax et al. 2009) und die ASTRAL-Studie (Wheatley et al. 2009) der letzten Jahre trotz des Einsatzes von Stents anstelle einer bloßen PTRA ebenso keine Vorteile gegenüber einer medikamentösen Therapie. Allerdings sind beide Studien mit zahlreichen methodischen Limitationen behaftet (Weinberg et al. 2010), so dass eine abschließende Beurteilung der therapeutischen Optionen noch nicht möglich erscheint.

Als zentrale Limitation der bisherigen randomisierten kontrollierten Studien muss die Rekrutierung von zahlreichen Patienten mit nicht-hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenosen betrachtet werden. So erfolgte die Definition der Nierenarterienstenose angiographisch, wobei zumeist bereits bei $\geq 50\%$ igen Stenosen ein Einschluss in die Studien erfolgte. Zudem fand oft eine rein visuelle Schätzung des Stenosegrads statt, die durch die hohe Interobservervariabilität (van Jaarsveld 1999) eine niedriggradige Stenose zu hoch einzuschätzen vermag. Die hämodynamische Relevanz einer Nierenarterienstenose kann daher nicht durch eine rein visuelle Beurteilung, sondern nur mittels invasiver transstenotischer Druckmessung erkannt werden.

Leitlinien der amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften (ACC/AHA Practice Guidelines 2005) erklärten eine 50 - 60%ige Nierenarterienstenose mit einem systolischen Druckgradienten ≥ 20 mmHg oder eine $\geq 70\%$ ige Nierenarterienstenose als hämodynamisch relevant. De Bruyne et al. (2006) zeigten bei der Suche nach symptomatischen hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenosen, dass erst ein Quotient der poststenotischen (distalen) und der prästenotischen (aortalen) intraluminalen Druckwerte (P_d/P_a) $< 0,9$ mit einem signifikanten Reninanstieg in der ableitenden Vene der stenosierten Niere einhergeht und somit eine renovaskuläre Hypertonie hervorrufen kann; P_d/P_a von 0,9 entspricht dabei etwa einem systolischen Druckgradienten von 25 mmHg. Drieghe et al. (2008) verglichen den P_d/P_a und die angiographische Auswertung derselben Nierenarterienstenosen und kamen zu dem Ergebnis, dass 38% der in der Angiographie als $> 50\%$ diagnostizierten Nierenarterienstenosen nicht mit einen transstenotischen Quotienten P_d/P_a von $< 0,9$ einhergingen. Leesar et al. (2009) stellten dar, dass ein transläsionaler systolischer Druckgradient ≥ 21 mmHg auch der bessere Prädiktor sei bezüglich der Senkung des Blutdrucks nach einem Stenting im Vergleich zu einer in der Angiographie diagnostizierten Stenose $\geq 60\%$ (Vorhersagegenauigkeit 84% vs. 69%).

Vor diesem Hintergrund könnte die Überschätzung von geringgradigen, nicht-hämodynamisch relevanten Stenosen in der Angiographie einer der Gründe sein für die bisher ernüchternden Ergebnisse randomisierter klinischer Studien nach der Revaskularisierung.

So strebt aufgrund seiner stringenteren Ein- und Ausschlusskriterien der aktuell laufende CORAL-Trial (Cooper et al. 2006), der ebenfalls das Stenting mit der medikamentösen

Therapie vergleicht, gegenüber der STAR- und der ASTRAL-Studie eine höhere Aussagekraft zur Bedeutung der interventionellen Behandlung von Nierenarterienstenosen an; die Einschlusskriterien beinhalten eine Nierenarterienstenose $\geq 60\%$ mit einem systolischem Druckgradienten von 20 mmHg oder eine Stenose $\geq 80\%$. In einer Untergruppe von 400 Patienten wird der Verlauf auch mittels serieller Duplexsonographien verfolgt werden. Die Studienergebnisse sind frühestens im Laufe des Jahres 2012 zu erwarten.

RADAR (Schwarzwälder et al. 2009), eine weitere randomisierte Studie, sollte die prognostische Bedeutung des Stentings gegenüber der rein medikamentösen Therapie bei $\geq 70\%$ igen Stenosen evaluieren, die duplexsonographisch mittels ΔRI reno-renal < -5 (unilaterale Stenosen) und einer Akzelerationszeit > 70 ms (bilaterale Stenosen) diagnostiziert werden sollten. Der Stenosegrad der Patienten mit rein medikamentöser Behandlung sollte mittels MRA oder Multislice-CT bestätigt werden. Die Verlaufsbeobachtung sowie die Diagnose von Restenosen sollten ebenfalls sonographisch erfolgen. Die Studie musste 2011 aufgrund geringer Patientenrekrutierung vorzeitig abgebrochen werden (U. Schwarzwälder, persönliche Mitteilung, 2011).

5.4 Prognoseparameter für den Therapieerfolg

Nachdem in bisherigen randomisierten klinischen Studien bei vielen Patienten mit Nierenarterienstenose eine Intervention dieser Stenose ohne klinischen Erfolg geblieben war, erscheint die Charakterisierung von Prognosemarkern sinnvoll, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer PTRA, einem Stent oder einem chirurgischen Eingriff profitieren. Vorteile der Duplexsonographie zur Definition solcher Parameter ist, dass ein nicht-invasives Verfahren anatomische und physiologische Informationen über die Stenose und die Niere liefern kann. Wie bereits erwähnt, spiegeln hohe renale Widerstandsindizes gleichermaßen eine systemische Arteriosklerose wie auch eine eigenständige Nierenerkrankung wider (Mostbeck et al. 1991, Platt et al. 1990, Ishimura et al. 1997). Darüber hinaus geht man davon aus, dass bei hypertensiven Patienten $RI \geq 70$ das Vorhandensein kardiovaskulärer Komorbiditäten vorhersagen (Tedesco et al. 2007), bei chronisch Nierenkranken zeigte sich, dass $RI \geq 70$ eine progressive Nierenverschlechterung prognostizierten (Splendiani et al. 2002, Parolini et al. 2009).

Auch bei Patienten mit Nierenarterienstenose vermutete man, dass erhöhte

Widerstandsindizes eine irreparable Schädigung der Niere anzeigen und somit eine Senkung des Blutdrucks bzw. eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Revaskularisierung der Stenose weniger wahrscheinlich sei: Frauchiger et al. (1996) und Cohn et al. (1998) untersuchten bei Patienten mit Nierenarterienstenose $\geq 60\%$ den Vorhersagewert eines aus intrarenaler enddiastolischer und maximaler systolischer Flussgeschwindigkeit gebildeten Quotienten; ein Quotient $< 0,3$ - einem RI > 70 entsprechend - korrelierte dabei mit einem fehlenden klinischen Benefit einer technisch erfolgreichen Intervention. Frauchiger et al. (1996) zeigten diesen Zusammenhang für erhöhte RI sowohl der stenosierten als auch der nicht-stenosierten Seite. Außerdem stellte die Arbeitsgruppe dar, dass Patienten mit fibromuskulärer Dysplasie sich von Patienten mit arteriosklerotischen Nierenarterienstenosen signifikant durch niedrigere RI und klinisch bessere Erfolgsquoten nach Revaskularisierung unterschieden (Frauchiger et al. 1996).

2001 postulierten Radermacher et al. anhand einer prospektiven Studie von 138 Patienten mit Nierenarterienstenose $\geq 50\%$, dass ein unilateraler RI ≥ 80 auf der stenosierten oder nicht-stenosierten Seite mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion und fehlender Verbesserung der Blutdruckwerte nach Revaskularisierung einhergehe. Diese Ergebnisse konnten allerdings nicht immer bestätigt werden:

García-Criado (2005) zeigten prospektiv an Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose $> 60\%$, dass die Anzahl der Patienten mit einem RI < 80 und verbesserter Blutdruckantwort nach PTRAs zwar signifikant höher war als die von Patienten mit einem RI ≥ 80 , der Blutdruck sich dennoch bei jedem zweiten Patienten mit einem RI ≥ 80 verbesserte; die Nierenfunktion wies in dieser Arbeit keine signifikante Verbesserung bei Patienten mit einem RI < 80 auf. Voiculescu et al. (2006) bestimmten in einer prospektiven Arbeit poststenotische und kontralaterale RI bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose $> 60\%$; ein RI ≥ 80 auf der kontralateralen, nicht-stenosierten Seite eignete sich - im Gegensatz zu den Ergebnissen von Radermacher et al. (2001) - nicht für eine Prädiktion des Blutdruckansprechens nach Revaskularisierung der Stenose. Im Gegensatz dazu verhielt ein poststenotischer RI ≥ 55 ein schlechtes Ansprechen des Blutdrucks nach PTRAs oder chirurgischer Korrektur (Voiculescu et al. 2006). Es konnte auch gezeigt werden, dass Δ RI mit der Blutdrucksenkung nach Revaskularisierung korrelierte: Patienten mit einer Blutdruckverbesserung wiesen einen mittleren Δ RI von -15 ± 7 auf, Patienten ohne Blutdruckverbesserung dagegen einen mittleren Δ RI von -8 ± 5 (Voiculescu et al. 2006).

Zeller et al. (2003) analysierten in einer prospektiven Studie 241 Patienten mit ostialer Nierenarterienstenose $\geq 70\%$. Nicht nur Patienten mit RI-Werten < 70 , sondern auch Patienten mit RI-Werten 70 - 80 zeigten signifikante Verbesserungen von Blutdruck und Nierenfunktion während der Beobachtungszeit nach Stenting der Nierenarterienstenose; gegensätzlich zu den Resultaten von Radermacher et al. (2001) war auch ein RI > 80 kein negativer Prädiktor für eine Nierenfunktions- oder Blutdruckbesserung, wenn auch die Anzahl der antihypertensiven Medikamente nicht gesenkt werden konnte.

Eine jüngere retrospektive Arbeit berichtet schließlich davon, dass Patienten mit einem poststenotischen RI ≥ 80 eine höhere Gesamtmortalität nach Revaskularisierung aufweisen als Patienten mit einem poststenotischen RI < 80 (Crutchley et al. 2009).

Zusammenfassend erscheint eine Gesamtabstschätzung der RI als Prognosemarker vorerst schwierig, da in den bisherigen Studien Patienten mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und Therapieoptionen (PTRA, PTRA mit Stenting, Operation) behandelt wurden.

Die RAVE-Studie (Tobe et al. 2007) ist eine aktuell rekrutierende klinische Studie, die die Verläufe und Ergebnisse von Patienten mit Nierenarterienstenose mit besonderem Schwerpunkt auf die Häufigkeit der Progression zu Tod, Dialysepflichtigkeit und Kreatininverdopplung beobachten wird. Die Nierenarterienstenosen sollen mittels MRA oder CTA diagnostiziert und die Patienten zu Stenting oder rein medikamentöser Therapie randomisiert werden. Zur gleichen Zeit soll die Sensitivität und Spezifität der RI getestet werden, inwiefern diese Erfolg oder Scheitern einer Revaskularisierung prognostizieren.

Zwar könnte der DI-RISK aufgrund der Korrektur der intrarenalen Widerstandsindizes um systemische Einflussgrößen einen potentiell sinnvolleren Prädiktor des Therapieansprechens darstellen als die unkorrigierten RI oder Δ RI reno-renal, in der vorliegenden Dissertation wurde allerdings die Mehrzahl der Nierenarterienstenosen nicht einer Intervention unterzogen. Aus diesem Grund erlaubt diese Studie keinen Vergleich der intrarenalen RI mit dem DI-RISK als Prognoseparameter nach Revaskularisierung der Nierenarterienstenose.

5.5 Limitationen

Die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit wird dadurch eingeschränkt, dass in der Kohorte von 248 kardiovaskulären Risikopatienten nur 16 Patienten (6%) eine Nierenarterienstenose aufwiesen, die zudem zumeist geringgradig war (50 - 69%), so dass

nur drei höhergradige ($\geq 70\%$) Stenosen beobachtet wurden. Außerdem betrafen vier Stenosen Polararterien, die bloß einen begrenzten Anteil der Niere perfundieren; eine Veränderung der mittleren Widerstandsindizes kann nicht erwartet werden. Aufgrund morphologischer Kriterien waren alle Stenosen präsumtiv arteriosklerotisch bedingt, so dass keine Aussage über Nierenarterienstenosen bei fibromuskulärer Dysplasie getroffen werden kann.

Entgegen den gezeigten Ergebnissen wurde in anderen Arbeiten von höheren Prävalenzen und Schweregraden der Nierenarterienstenosen berichtet: Hansen et al. (2002) beschrieben in einer Sonographiearbeit eine Prävalenz von 7% der Nierenarterienstenosen $\geq 60\%$ in der allgemeinen Bevölkerung über 65 Jahren. De Mast et al. (2009) errechneten in einer Metaanalyse eine durchschnittliche Prävalenz von 11% der Nierenarterienstenosen $\geq 50\%$ bei Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen - vergleichbar dem Patientenkollektiv dieser Untersuchung. In einer Studie von Patienten, die an einem autopsisch nachgewiesenen Myokardinfarkt verstarben - somit also Patienten, die offensichtlich an einer kardiovaskulären Erkrankung litten - , zeigten 12% der Patienten hochgradige Nierenarterienstenosen ($\geq 75\%$) (Uzu et al. 1997).

In der vorliegenden Arbeit wurden alle in der Renovasographie abgebildeten Nierenarterien mit dem Softwareprogramm CAAS II System auf ihren Stenosegrad hin quantifiziert; im direkten Vergleich mit dieser computerassistierten Quantifikation zeigte sich, dass die initiale semiquantitative Beurteilung der Nierenarterienstenose durch den interventionellen Kardiologen meist den Stenosegrad überschätzte. Diese Beobachtung ändert jedoch nicht die Tatsache, dass der DI-RISK eine unzureichende Sensitivität für geringgradige Stenosen aufweist.

5.6 Ausblick

Zurzeit gibt es noch keinen Konsens über die Diagnostik und Therapie der Nierenarterienstenosen. Ogleich die Ergebnisse dieser Dissertation keinen routinemäßigen Einsatz der DI-RISK-Messungen im klinischen Alltag belegen, da die Mehrzahl der geringgradigen Nierenarterienstenosen nicht mittels DI-RISK erkannt worden ist, sollten zukünftige wissenschaftliche Arbeiten den Fokus auf die Bedeutung der DI-RISK-Messungen in der Diagnostik von höhergradigen, hämodynamisch relevanten Stenosen setzen, die in der vorliegenden Untersuchung unterrepräsentiert waren.

6. Literaturverzeichnis

1. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines: Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation (2006) ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 113: e463-654
2. Bakker J, Olree M, Kaatee R, de Lange EE, Moons KG, Beutler JJ, Beek FJ (1999) Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* 211: 623-8
3. Bardelli M, Jensen G, Volkmann R, Aurell M (1992) Non-invasive ultrasound assessment of renal artery stenosis by means of the Gosling pulsatility index. *J Hypertens.* 10: 985-9
4. Bardelli M, Veglio F, Arosio E, Cataliotti A, Valvo E, Morganti A; Italian Group for the Study of Renovascular Hypertension (2006) New intrarenal echo-Doppler velocimetric indices for the diagnosis of renal artery stenosis. *Kidney Int.* 69: 580-7

5. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindeweyj D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ (2009) Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 150: 840-8
6. Blum U, Krumme B, Flügel P, Gabelmann A, Lehnert T, Buitrago-Tellez C, Schollmeyer P, Langer M (1997) Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprotheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med.* 336: 459-65
7. Böhm M, Fries R, Hennen B, Köhler H, Kolloch R, Philipp T, Radermacher J, Ritz E, Strauer BE (2003) Indications for renal angiography and for percutaneous transluminal renal artery dilatation: interdisciplinary consensus statement regarding renal artery stenosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 128: 150-6
8. Bude RO, Rubin JM, Platt JF, Adler RS (1994) The effect of poststenotic vessel wall compliance upon the pulsus tardus phenomenon. *Angiology* 45: 605-11
9. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, Casadei A, Davidson RC, Strandness DE Jr (1998) Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int.* 53: 735-42
10. Cohn EJ Jr, Benjamin ME, Sandager GP, Lilly MP, Killewich LA, Flinn WR (1998) Can intrarenal duplex waveform analysis predict successful renal artery revascularization? *J Vasc Surg.* 28: 471-80
11. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB (2001) Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 60: 1490-7

12. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, Kuntz R, Jamerson K, Reid D, Rosenfield K, Rundback J, D'Agostino R, Henrich W, Dworkin L (2006) Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J.* 152: 59-66
13. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ (1998) Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J.* 136: 913-8
14. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ (2009) Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg.* 49:148-55
15. Dean RH, Kieffer RW, Smith BM, Oates JA, Nadeau JH, Hollifield JW, DuPont WD (1981) Renovascular hypertension: anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg.* 116: 1408-15
16. de Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR (2006) Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol.* 48: 1851-5
17. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW (2009) Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 302: 1782-9
18. de Mast Q, Beutler JJ (2009) The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 27: 1333-40
19. Demirpolat G, Ozbek SS, Parildar M, Oran I, Memiş A (2003) Reliability of intrarenal Doppler sonographic parameters of renal artery stenosis. *J Clin Ultrasound* 31: 346-51

20. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, de Bruyne B (2008) Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J.* 29: 517-24
21. Edwards MS, Hansen KJ, Craven TE, Cherr GS, Bleyer AJ, Burke GL, Dean RH (2003) Relationships between renovascular disease, blood pressure, and renal function in the elderly: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 41: 990-6
22. Edwards MS, Craven TE, Burke GL, Dean RH, Hansen KJ (2005) Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch Intern Med.* 165: 207-13
23. ESC and ESH Guidelines 2007: Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 28: 1462-536
24. Foster JH, Maxwell MH, Franklin SS, Bleifer KH, Trippel OH, Julian OC, DeCamp PT, Varady PT (1975) Renovascular occlusive disease. Results of operative treatment. *JAMA* 231: 1043-8
25. Frauchiger B, Zierler R, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE Jr (1996) Prognostic significance of intrarenal resistance indices in patients with renal artery interventions: a preliminary duplex sonographic study. *Cardiovasc Surg.* 4: 324-30

26. García-Criado A, Gilibert R, Nicolau C, Real MI, Muntañá X, Blasco J, Ganau S, Brú C (2005) Value of Doppler sonography for predicting clinical outcome after renal artery revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. *J Ultrasound Med.* 24: 1641-7
27. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 351: 1296-305
28. Gottlieb RH, Snitzer EL, Hartley DF, Fultz PJ, Rubens DJ (1997) Interobserver and intraobserver variation in determining intrarenal parameters by Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 168: 627-31
29. Grün O (2008) Vergleichende Bestimmung der Widerstandsindices in Niere und Milz beim Nierengesunden. Dissertationsschrift, Universität des Saarlandes
30. Grüntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lütolf U, Meier B, Siegenthaler W (1978) Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. *Lancet* 1: 801-2
31. Hallett JW Jr, Fowl R, O'Brien PC, Bernatz PE, Pairolero PC, Cherry KJ Jr, Hollier LH (1987) Renovascular operations in patients with chronic renal insufficiency: do the benefits justify the risks? *J Vasc Surg.* 5: 622-7
32. Halpern EJ, Needleman L, Nack TL, East SA (1995) Renal artery stenosis: should we study the main renal artery or segmental vessels? *Radiology* 195: 799-804
33. Handa N, Fukunaga R, Etani H, Yoneda S, Kimura K, Kamada T (1988) Efficacy of echo-Doppler examination for the evaluation of renovascular disease. *Ultrasound Med Biol.* 14: 1-5
34. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH (2002) Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg.* 36: 443-51

35. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M (2007) Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant.* 22: 163-70
36. Herath E, Weihrauch A, Grün O, Fliser D, Heine GH (2010) „Differences of Resistive Indices in Spleen and Kidney“ (DI-RISK-Werte) sind bei chronisch nierenkranken Patienten im Gegensatz zu renalen Widerstandsindices selektiv mit der Nierenfunktion assoziiert. *Ultraschall Med.* 31, S01: V 12.01
37. Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, Goldman ML, Harley JD, Zaccardi MJ, Strandness DE Jr (1991) Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 39: 1232-9
38. Hunt JC, Sheps SG, Harrison EG Jr, Strong CG, Bernatz PE (1974) Renal and renovascular hypertension. A reasoned approach to diagnosis and management. *Arch Intern Med.* 133: 988-99
39. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, Maekawa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H (1997) Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int.* 516: 1920-7
40. Joint National Committee (2004) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program: NH Publication No. 04-5230
41. Kirkendall WM, Fitz AE, Lawrence MS (1967) Renal hypertension. Diagnosis and surgical treatment. *N Engl J Med.* 276: 479-85
42. Kliewer MA, Tupler RH, Carroll BA, Paine SS, Kriegshauser JS, Hertzberg BS, Svetkey LP (1993) Renal artery stenosis: analysis of Doppler waveform parameters and tardus-parvus pattern. *Radiology* 189: 779-87

43. Kliewer MA, Tupler RH, Hertzberg BS, Paine SS, DeLong DM, Svetkey LP, Carroll BA (1994) Doppler evaluation of renal artery stenosis: interobserver agreement in the interpretation of waveform morphology. *AJR Am J Roentgenol.* 162: 1371-6
44. Kotval PS (1989) Doppler waveform parvus and tardus. A sign of proximal flow obstruction. *J Ultrasound Med.* 8: 435-40
45. Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Schollmeyer P, Rump LC (1996) Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int.* 50: 1288-92
46. Krumme B (2006) Renal Doppler sonography - update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract.* 103: 24-8
47. Leesar MA, Varma J, Shapira A, Fahsah I, Raza ST, Elghoul Z, Leonard AC, Meganathan K, Ikram S (2009) Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: comparative accuracy of translesional pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. *J Am Coll Cardiol.* 53: 2363-71
48. Lim HK, Lee WJ, Kim SH, Lee SJ, Choi SH, Park HS, Do YS, Choo SW, Choo IW (1999) Splanchnic arterial stenosis or occlusion: diagnosis at Doppler US. *Radiology* 211: 405-10
49. MacLeod M, Taylor AD, Baxter G, Harden P, Briggs D, Moss J, Semple PF, Connell JM, Dominiczak AF (1995) Renal artery stenosis managed by Palmaz stent insertion: technical and clinical outcome. *J Hypertens.* 13: 1791-5
50. Malatino LS, Polizzi G, Garozzo M, Rapisarda F, Fatuzzo P, Bellanuova I, Cataliotti A, Brozzetti A, Neri S, Malfa PA, Cotroneo GB (1998) Diagnosis of renovascular disease by extra- and intrarenal Doppler parameters. *Angiology* 49: 707-21

51. Miralles M, Cairols M, Cotillas J, Giménez A, Santiso A (1996) Value of Doppler parameters in the diagnosis of renal artery stenosis. *J Vasc Surg.* 23: 428-35
52. Morris GC Jr, Cooley DA, Crawford ES, Berry WB, De Bakey ME (1960) Renal revascularization for hypertension. Clinical and physiological studies in 32 cases. *Surgery* 48: 95-110
53. Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, Tscholakoff D (1991) Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 10: 189-94
54. Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G (2009) Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 252: 888-96
55. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB (1990) Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol.* 154: 1223-7
56. Plouin PF, Darné B, Chatellier G, Pannier I, Battaglia C, Raynaud A, Azizi M (1993) Restenosis after a first percutaneous transluminal renal angioplasty. *Hypertension* 21: 89-96
57. Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A (1998) Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 31: 823-9
58. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H (2001) Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 344: 410-7

59. Ramsay LE, Waller PC (1990) Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *BMJ* 300: 569-72
60. Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG (1997) Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant.* 12: 1608-14
61. Ripollés T, Aliaga R, Morote V, Lonjedo E, Delgado F, Martínez MJ, Vilar J (2001) Utility of intrarenal Doppler ultrasound in the diagnosis of renal artery stenosis. *Eur J Radiol.* 40: 54-63
62. Saeed A, Bergström G, Zachrisson K, Guron G, Nowakowska-Fortuna E, Fredriksen E, Lönn L, Jensen G, Herlitz H (2009) Accuracy of colour duplex sonography for the diagnosis of renal artery stenosis. *J Hypertens.* 2009 27: 1690-6
63. Schwarzwälder U, Hauk M, Zeller T (2009) RADAR - A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 10:60
64. Schwerk WB, Restrepo IK, Stellwaag M, Klose KJ, Schade-Brittinger C (1994) Renal artery stenosis: grading with image-directed Doppler US evaluation of renal resistive index. *Radiology* 190: 785-90
65. Soares GM, Murphy TP, Singha MS, Parada A, Jaff M (2006) Renal artery duplex ultrasonography as a screening and surveillance tool to detect renal artery stenosis: a comparison with current reference standard imaging. *J Ultrasound Med.* 25: 293-8
66. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, Vaughan ED Jr, Laragh JH (1983) Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med.* 309: 274-9

67. Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S (2002) Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol.* 57: 45-50
68. Staub D, Canevascini R, Huegli RW, Aschwanden M, Thalhammer C, Imfeld S, Singer E, Jacob AL, Jaeger KA (2006) Best duplex-sonographic criteria for the assessment of renal artery stenosis - correlation with intra-arterial pressure gradient. *Ultraschall Med.* 28: 45-51
69. Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, Chantelois AE, Burke BJ, Meyers PR, Schenck JJ (1992) Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. *Radiology* 184: 487-92
70. Strandness DE Jr. (1994) Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis.* 24: 674-8
71. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R (2007) Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 21: 291-6
72. Tegtmeier CJ, Elson J, Glass TA, Ayers CR, Chevalier RL, Wellons HA Jr, Studdard WE Jr (1982) Percutaneous transluminal angioplasty: the treatment of choice for renovascular hypertension due to fibromuscular dysplasia. *Radiology* 143: 631-7
73. Tobe SW, Atri M, Perkins N, Pugash R, Bell CM (2007) Renal atherosclerotic revascularization evaluation (RAVE study): study protocol of a randomized trial [NCT00127738]. *BMC Nephrol.* 8:4
74. Universitätsklinikum des Saarlandes,
Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin - Zentrallabor:
URL: http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor
[Stand: 17.01.2012]

75. Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G (1997) Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis.* 29: 733-8
76. Uzzo RG, Novick AC, Goormastic M, Mascha E, Pohl M (2002) Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. *Transplant Proc.* 34: 723-5
77. van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ (2003) Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 18: 1147-51
78. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP (1999) Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 353: 282-6
79. van Jaarsveld BC, Pieterman H, van Dijk LC, van Seijen AJ, Krijnen P, Derkx FH, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA (1999) Inter-observer variability in the angiographic assessment of renal artery stenosis. DRASTIC study group. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative. *J Hypertens.* 17: 1731-6
80. 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 (2000) 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: 1007-14
81. van Stralen KJ, Stel VS, Reitsma JB, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ (2009) Diagnostic methods I: sensitivity, specificity, and other measures of accuracy. *Kidney Int.* 75: 1257-63

82. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM (2001) Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 135: 401-11
83. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, Beek FJ, Korst MB, Flobbe K, de Haan MW, van Zwam WH, Postma CT, Hunink MG, de Leeuw PW, van Engelshoven JM; Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group (2004) Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 141: 674-82
84. Voiculescu A, Schmitz M, Plum J, Hollenbeck M, Vupora S, Jung G, Mödder U, Pfeiffer T, Sandmann W, Willers R, Grabensee B (2006) Duplex ultrasound and renin ratio predict treatment failure after revascularization for renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 19: 756-63
85. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R (1998) Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens.* 12: 329-35
86. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, Jonsson K, Hulthén L, Manhem P (1993) Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 18: 841-50
87. Weinberg MD, Olin JW (2010) Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Cleve Clin J Med.* 77: 164-71

88. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J (2009) Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 361: 1953-62
89. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Escobar A, Shaw D (1997) Renal artery stent placement: utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 30: 1445-50
90. Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, Waldek S, O'Donoghue DJ, Foley RN, Mamtora H, Kalra PA (2002) A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 39: 1153-61
91. Zeller T, Müller C, Frank U, Bürgelin K, Horn B, Schwarzwälder U, Cook-Bruns N, Neumann FJ (2003) Stent angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis in patients with diabetes mellitus and nephrosclerosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 58: 510-5

7. Danksagung

Ich danke ganz herzlich meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn PD Dr. med. Gunnar Heine, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin IV, sowie meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Bodo Cremers, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin III, dass sie mir dieses Dissertationsthema zur Verfügung stellten und mich darüber hinaus während meiner Arbeit umfassend unterstützten und betreuten. Herrn PD Dr. med. Gunnar Heine möchte ich insbesondere auch für die Einarbeitung in die Ultraschalldiagnostik danken und dafür, dass er es mir ermöglicht hat, an mehreren Kongressen teilzunehmen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Danilo Fliser, Direktor der Klinik für Innere Medizin IV, und Herrn Prof. Dr. med. Michael Böhm, Direktor der Klinik für Innere Medizin III, für die Möglichkeit, in ihren Abteilungen zu arbeiten bzw. zu promovieren.

Ebenso möchte ich mich sehr bedanken bei dem Team des Herzkatheterlabors für das zeitliche Management mit den Patienten-Untersuchungen sowie bei den Schwestern der kardiologischen Ambulanz und denen der Stationen für Ihre Unterstützung bei der Behandlung der Patienten.

Auch danke ich vielmals allen Mitarbeitern der nephrologischen Ambulanz für die Organisation und Hilfe in der Sonographie, vor allem Frau Marie Blinn.

Schließlich möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich während der Zeit der Promotion und auch während der gesamten Studienzzeit unterstützt haben; herzlichen Dank insbesondere an meine Eltern Eva Tellbüscher-Jeken und Peter Jeken.

8. Publikationen

Die sonographischen Studienergebnisse wurden auf Jahreskongressen nationaler und internationaler Fachgesellschaften präsentiert.

8.1 Publierte Abstracts

Jeken JV, Cremers B, Steimle C, Kersting S, Fliser D, Heine GH (2010)

Die Differenz der Widerstandsindizes von Milz und Niere als diagnostischer Parameter von Nierenarterienstenosen.

34. Dreiländertreffen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Schweizerischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin und Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM-SGUM-ÖGUM), 20. - 23. Oktober 2010, Mainz

Ultraschall Med. 31, S01: P 8.02

Jeken JV, Cremers B, Steimle C, Kersting S, Fliser D, Heine GH (2011)

Erlaubt die Berechnung des „DI-RISK“ (Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney) eine spezifischere Diagnostik von Nierenarterienstenosen?

117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), 30. April - 03. Mai 2011, Wiesbaden

Internist 52, Suppl. 1: PS 316

Grün O, *Jeken J*, Cremers B, Steimle C, Kersting S, Fliser D, Heine G (2011)

„Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney“ (DI-RISK) as diagnostic parameter of renal artery stenosis.

XLVIII. Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), 23. – 26. Juni 2011, Prag, Tschechische Republik

Nephrol Dial Transplant. Plus 4, Suppl. 2: Sa 051

8.2 Weitere Kongressbeiträge

Jeken JV, Cremers B, Steimle C, Kersting S, Fliser D, Heine GH (2011)

„Difference of Resistive Indices in Spleen and Kidney“ (DI-RISK) als diagnostischer Parameter von Nierenarterienstenosen.

55. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen InternistenGesellschaft e. V., 24. - 26. Februar 2011, Neustadt an der Weinstraße

Darüber hinaus hat die Verfasserin dieser Dissertationsschrift die untersuchten Patienten in die HOM SWEET HOME Studie der Kliniken für Innere Medizin III und IV eingeschlossen; erste Ergebnisse der HOM SWEET HOME Studie wurden zur Publikation im European Heart Journal akzeptiert:

Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, Steimle C, Ege P, Fehrenz M, Rogacev KS, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH (2011)

The phosphatin FGF-23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation.

Eur Heart J 32: 2688-96

Kyrill S Rogacev, Bodo Cremers, Adam M Zavada, Sarah Seiler, Nadine Binder, Philipp Ege, Gunnar Große-Dunker, Isabel Heisel, Florian Hornof, Jana Jeken, Niko M Rebling, Christof Ulrich, Bruno Scheller, Michael Böhm, Danilo Fliser, Gunnar H Heine

CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes are predictors of cardiovascular outcome.

Eingereicht im Januar 2012

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jana Viola Jeken
Geburtsdatum: 31.08.1984
Geburtsort: Berlin

Schulbildung

1991 - 1995 Kronach-Grundschule Berlin
1995 - 2001 Humanistisches Gymnasium Steglitz Berlin
2001 - 2002 Vancleave Highschool, MS, USA
2002 - 2004 Humanistisches Gymnasium Steglitz Berlin
11. Juni 2004 Abitur

Hochschulstudium

2004 - 2006 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
01. Sept. 2006 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2006 - 2007 Studium der Humanmedizin an der Università degli Studi di Napoli Federico II, Neapel/Italien
2007 - 2010 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
Aug. - Dez. 2010 1. Tertial des Praktischen Jahres an der Université Pierre et Marie Curie, Paris/Frankreich
Dez. 2010 - Juli 2011 2./3. Tertial des Praktischen Jahres an der Universität des Saarlandes
25. Okt. 2011 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10. Anhang

10.1 Fragebogen

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht _____

Untersuchungsdatum _____

Ethnizität O weiß O Asiat
 O dunkelhäutig O _____

Körpergröße ohne Schuhe _____ cm

Körpergewicht leicht bekleidet _____ kg O gemessen O gefragt

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?
O Ja
O Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)
2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?
O Ja
O Nein (*falls Nein, weiter mit Frage 9*)
O Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
O Ja
O Nein
4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
O Ich halte an oder laufe langsamer.
O Ich laufe weiter. (*weiter mit Frage 9*)
Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.
5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder Beschwerden?
O Es kommt zu einer Erleichterung.
O Es kommt zu keiner Erleichterung. (*weiter mit Frage 9*)

6. Wie rasch?
O Innerhalb von 10 Minuten.
O Nicht innerhalb von 10 Minuten. (*weiter mit Frage 9*).
7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder Beschwerden lokalisiert sind!
O Sternum (oberes oder mittleres Drittel)
O Sternum (unteres Drittel)
O Linksseitige vordere Brustwand
O Linker Arm
(alle Angaben notieren)
8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonst wo?
O Ja (Notieren wo _____)
O Nein
9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über der Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?
O Ja
O Nein
10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Beinen?
O Ja
O Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?
O Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
O Nein
12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?
O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein. (*weiter Frage 19*)
13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?
O Ja
O Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
O Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
O Ja
O Nein

15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?
O Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
O Nein
16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
O Ich halte an oder laufe langsamer.
O Ich laufe weiter. (*weiter mit Frage 19*)
17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder Beschwerden?
O Es kommt zu einer Erleichterung.
O Es kommt zu keiner Erleichterung. (*weiter mit Frage 19*)
18. Wie rasch?
O Innerhalb von 10 Minuten.
O Nicht innerhalb von 10 Minuten.
19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?
O Ja (Details notieren _____)
O Nein
20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?
O Ja (Details notieren _____)
O Nein
21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?
O Ja (Details notieren _____)
O Nein
22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?
O Ja (Details notieren _____)
O Nein
23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt?
O Ja (Details notieren _____)
O Nein

24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?
O Ja (Details notieren _____)
O Nein
25. a Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?
O Ja (Details notieren _____)
O Nein
b Hatten Sie in diesem Rahmen Fieber $> 38,0^{\circ}\text{C}$?
O Ja
O Nein
26. Haben Sie jemals geraucht?
O Ja
O Nein (*weiter mit Frage 31*)
27. Rauchen Sie aktuell?
O Ja (*weiter mit Frage 29*)
O Nein
28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich in diesen Jahren am Tag geraucht?

31. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor der 60. Lebensjahr erlitten?
O Ja
O Nein
32. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?
O Ja
O Nein
33. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?
O Ja
O Nein (*weiter mit Frage 35*)

34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

Insulin

blutzuckersenkende Tabletten

Diät

35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einer Intensität, die Sie zum Schwitzen bringt?

(falls „0“, weiter Frage 37)

36. Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?

37. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme nüchtern?

Ja

Nein

38. Ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

Ja

Nein (Weiter mit Frage 40).

39. Welche Nierenerkrankung ist bei Ihnen bekannt?

40. Welche Lebererkrankung ist bei Ihnen bekannt?

41. Wie viele Gläser Alkohol trinken Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag?

davon _____ Gläser Bier (350 ml)

_____ Gläser Weißwein (150 ml)

_____ Gläser Rotwein (150 ml)

_____ Gläser Spirituosen (40 ml)

42. Nehmen Sie regelmäßig (seit mindestens 14 Tagen täglich) oder gelegentlich (mindestens einmal in den letzten 14 Tagen) Medikamente oder Hormonpräparate wie die Pille ein?

Ja

Nein

43. Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

44. Ist bei Ihnen ein Bluthochdruck, also ein Blutdruck von mehr als 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch, wenn keine blutdrucksenkenden Medikamente eingenommen werden, bekannt?

Ja

Nein (weiter mit Frage 45)

45. Seit wann ist dieser Bluthochdruck bekannt?

Länger als ein Jahr.

Kürzer als ein Jahr.

46. Leiden Sie unter Luftnot bei körperlicher Anstrengung?

Ja (weiter mit Frage 47)

Nein (weiter mit Frage 49)

47. Tritt diese Luftnot bei durchschnittlichem Gehtempo auf?

Ja, innerhalb der ersten 200 m.

Ja, aber erst nach den ersten 200 m.

Nein, nicht bei durchschnittlichem Gehtempo.

48. Tritt diese Luftnot bereits in Ruhe auf?

Ja

Nein

48.a Wie viele Stunden täglich schauen Sie werktags fern?

48.b Wie viele Stunden täglich schauen Sie am Wochenende fern?

49. Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und / oder Ihrem Hausarzt telefonisch Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen?

Mit Patient Ja Nein Telefonnummer _____

Ja

Nein

Mit Angehörigen Ja Nein Name _____

Ja

Nein

Telefonnummer _____

Mit Hausarzt Ja Nein Name _____

Ja

Nein

Telefonnummer _____

Nach 5 Minuten Ruhe

RR _____ / _____ re _____ / _____ li

HF _____

Hüftumfang (im Stehen, Höhe Trochanter major) _____ cm

Bauchumfang (im Stehen, Inspiration; Mitte zwischen unterster Rippe und Crista iliaca)
_____ cm

Bauchumfang (im Stehen, Expiration) _____ cm

Widerstandsindizes Niere re 3* _____

Widerstandsindizes Niere li 3* _____

Widerstandsindizes Milz 3* _____

Truncus coeliacus _____ m/s

Pfortader _____ mm O orthograd O retrograd O verschlossen

Nierenarterie re _____ m/s

Nierenarterie li _____ m/s