

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

**Untersuchung über die Wertigkeit der Flussmessung
mittels MRT in den Nierenarterien zur Beurteilung der
seitengetrennten Nierendurchblutung bei Patienten mit
Nierenarterienstenose. Ein Vergleich zur
Nierenfunktionsszintigraphie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jenny Yuhko Giersch
aus
Frankfurt am Main

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. C. Erley

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Tepe

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Häufigkeit und klinische Bedeutung einer Nierenarterienstenose.....	1
1.2 Diagnostische Verfahren zur Detektion einer NAS.....	2
1.2.1 Angiographie.....	2
1.2.2 Nierenfunktionsszintigraphie.....	2
1.2.3 Magnetresonanztomographie.....	3
1.2.3.1 MR-Flussmessung ohne Kontrastmittel.....	3
1.2.3.2 MR-Angiographie und MR-Flussmessung mit Kontrastmittel.....	4
1.2.4 Sonographie.....	4
1.2.5 CT-Angiographie.....	6
1.2.6 PET.....	6
1.2.7 Laborstatus.....	6
1.3 Therapie.....	7
1.4 Studienziel.....	8
2. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN.....	9
2.1 Patientenkollektiv.....	9
2.1.1 Einteilung der NAS in Gruppen.....	10
2.1.2 Chronische Niereninsuffizienz und weitere Nierenschäden.....	11
2.1.3 Medikamente.....	12
2.2 Untersuchungen.....	12
2.2.1 MR-Flussmessung.....	12
2.2.1.1 MR-Flussmessung; ACE-Hemmer / AT ₂ - Rezeptorantagonisten.....	15
2.2.2 Nierenfunktionsszintigraphie.....	15
2.2.2.1 Nierenfunktionsszintigraphie; ACE-Hemmer / AT ₂ -Rezeptorantagonisten.....	17
2.2.3 Sonographie.....	18
2.2.4 Laborstatus.....	18

2.2.5	Hormonstatus.....	19
2.2.6	Blutdruck nach Riva Rocci.....	19
2.3	Statistische Auswertung.....	20
3.	ERGEBNISSE.....	21
3.1	Magnetresonanztomographie.....	21
3.1.1	nMR-Fluss; NAS-Gruppe 1 bis 3.....	21
3.1.2	MR-Flussmessung zur Diagnose einer hochgradigen NAS... ..	23
3.1.3	nMR-Fluss; ACE-Hemmer / AT ₂ -Rezeptorantagonisten.....	24
3.2	Nierenfunktionsszintigraphie: MAG ₃ -Clearance.....	25
3.2.1	MAG ₃ -Clearance; NAS-Gruppe 1 bis 3.....	25
3.2.2	MAG ₃ -Clearance zur Diagnose einer hochgradigen NAS.....	27
3.2.3	MAG ₃ -Clearance; ACE-Hemmer / AT ₂ -Rezeptorantagonisten... ..	28
3.2.4	MAG ₃ -Clearance; Retention und Parenchymschäden.....	29
3.3	Nierenfunktionsszintigraphie: effektiver renaler Blutfluss.....	29
3.3.1	ERB; NAS-Gruppe 1 bis 3.....	29
3.3.2	ERB zur Diagnose einer hochgradigen NAS.....	31
3.3.3	ERB; ACE-Hemmer / AT ₂ -Rezeptorantagonisten.....	32
3.4	Magnetresonanztomographie versus Nierenfunktionsszintigraphie; Korrelationen.....	33
3.5	Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose.....	36
3.5.1	Abdomensonographie; Nierengröße.....	36
3.5.2	Dopplersonographie; Widerstandsindizes.....	37
3.5.3	Duplex- / Dopplersonographie; Intima-Media-Dicke.....	38
3.5.4	Hormonstatus.....	38
3.5.5	Laborstatus.....	40
3.5.5.1	Kreatininkonzentration im Serum.....	40
3.5.5.2	24h-Sammelurin.....	41
3.5.6	Blutdruck nach Riva Rocci.....	42
3.5.7	Antihypertensiva.....	44
3.5.8	Alter.....	44

4. DISKUSSION	45
4.1 Magnetresonanztomographie und MR-Phasenkontrastflussmessung.....	45
4.1.1 Einschränkungen und Fehlerquellen.....	48
4.2 Nierenfunktionsszintigraphie; MAG ₃ -Clearance und ERB.....	51
4.2.1 Einschränkungen und Fehlerquellen.....	53
4.3 Der Einfluss von parenchymaler Nierenschädigung.....	54
4.4 ACE-Hemmer und AT ₂ -Rezeptorantagonisten.....	55
4.5 MAG ₃ -Clearance und ERB versus nMR-Fluss.....	55
4.6 Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose	58
4.6.1 Abdomensonographie; Nierengröße.....	58
4.6.2 Dopplersonographie; Widerstandsindizes.....	58
4.6.3 Duplex- / Dopplersonographie; Intima-Media-Dicke.....	59
4.6.4 Hormonstatus; Renin und Aldosteron.....	60
4.6.5 Laborstatus.....	61
4.6.5.1 Kreatininkonzentration im Serum.....	61
4.6.5.2 24h-Sammelurin.....	61
4.6.6 Blutdruck, Antihypertensiva und Alter.....	62
4.7 Schlussfolgerung.....	64
5. ZUSAMMENFASSUNG	65
6. TABELLENANHANG	68
7. LITERATURVERZEICHNIS	72
8. DANKSAGUNG	83

1. EINLEITUNG

1.1 Häufigkeit und klinische Bedeutung einer Nierenarterienstenose

Bei 2 bis 5% aller Bluthochdruck-Patienten liegt eine renovaskuläre Hypertonie vor (9, 89). Sie haben eine ein- oder beidseitige hämodynamisch wirksame (hochgradige oder signifikante) Nierenarterienstenose (NAS). NAS sind in 80% der Fälle arteriosklerotisch bedingt (41). Genetische Faktoren werden dabei diskutiert (51). Bei etwa 15% der Patienten besteht eine fibromuskuläre Dysplasie (41). Sie betrifft besonders junge Frauen (41), kann aber auch bei Älteren auftreten (54).

Je nach Literatur gelten NAS ab einem Stenosegrad von 50% (13, 14, 26, 33, 65, 86), 60% (5, 11, 12, 48), 70% (9), 75% (60, 84, 86) oder 80% (78) als hämodynamisch wirksam. Als Stenosegrad gilt die prozentuale Reduktion des Gefäßdurchmessers (12, 14, 21, 59, 60). Es gilt das Hagen-Poiseuille-Gesetz, nach dem sich der Gefäßwiderstand (R) umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius (r) verhält: $R \sim 1 / r^4$. Schon geringe Einengungen des Gefäßdurchmessers führen daher zu einer deutlich reduzierten Durchblutung.

Mit zunehmendem Alter werden arteriosklerotische NAS häufiger (12, 13, 14, 21, 68, 84, 86). NAS gehen mit weiteren Manifestationen einer Arteriosklerose (21, 68) einher: Bei einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (14, 18, 53, 67), Koronarstenosen (84, 86) und cerebrovaskulären Erkrankungen (14) kommen sie vermehrt vor. Patienten mit Verdacht auf eine KHK hatten in 11% der Fälle eine NAS > 50% (86), Patienten nach Myokardinfarkt in 12% aller Fälle eine NAS \geq 75% (84). Eine unerkannte hämodynamisch wirksame NAS kann irreversible Nierenschäden verursachen. Zu nennen sind: distale Ischämie (40), ischämische Nephropathie (9, 14, 42), interstitielle Fibrose (1), hypertensive Nephrosklerose (42) und fortschreitende Niereninsuffizienz (12, 13, 15, 68, 77).

1.2 Diagnostische Verfahren zur Detektion einer NAS

1.2.1 Angiographie

Wegen der genauen Gefäßdarstellung gilt die Angiographie der Nierengefäße bislang als Goldstandard zur Detektion einer NAS (6, 41). Während jedoch die Morphologie der Gefäßverengung gut beurteilt werden kann, können funktionelle Parameter, etwa quantitativer Blutfluss oder Geschwindigkeit, nicht erfasst werden. Auch hat die Angiographie die Risiken eines invasiven Verfahrens mit arterieller Gefäßpunktion und belastet den Patienten durch Röntgenstrahlung.

1.2.2 Nierenfunktionsszintigraphie

Als etablierte Methode zur Messung der Nierenfunktion bei NAS kam bislang die Nierenfunktionsszintigraphie zum Einsatz. Sie kann nativ (57, 88) oder mit Captopril (2, 55, 56, 70) durchgeführt werden. Bei zeitgerechter Ausscheidung ist die Strahlenbelastung durch Verwendung des Tracers $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (Technetium-99m-Mercaptoacetyltriglycin) mit 1,1 mSv gering: Die natürliche Strahlenexposition in Deutschland etwa beträgt je nach Gebiet 2 bis 5 mSv/Jahr, in einzelnen Gebieten bis zu 10 mSv/Jahr. Als Screening-Methode ist diese Untersuchung aber nicht geeignet, zumal eine morphologische Darstellung der NAS nicht möglich ist. Mithilfe der Nierenfunktionsszintigraphie kann die absolute sowie, durch eine prozentuale Funktionsbestimmung beider Nieren, die seitengetrennte Clearance eines Tracers bestimmt werden. Bei einer hämodynamisch wirksamen NAS zeigt sich eine Nuklidretention (83). Der überwiegend tubulär extrahierte Tracer $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ hat wegen sehr guter Bildqualität, geringer Strahlenbelastung und ständiger Verfügbarkeit die Tracer Orthojodhippuran und $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ weitgehend abgelöst (56).

Da bei einer tubulär sezernierten Substanz die Ausscheidung über die Nieren den effektiven renalen Plasmafluss widerspiegelt (2), kann auch die MAG_3 -Clearance entsprechend umgerechnet werden (23, 46, 47). Der effektive renale Plasmafluss entspricht der Clearance derjenigen Blutmenge, die während der ersten Passage über die Nephronen durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion aus dem Plasma entfernt wird (47). Indem der jeweilige Hämatokrit des Patienten berücksichtigt wird, lässt sich der seitengetrennte effektive renale (Voll-) Blutfluss (ERB) jedes Patienten berechnen (siehe Kapitel 2.2.2).

1.2.3 Magnetresonanztomographie

1.2.3.1 MR-Flussmessung ohne Kontrastmittel

Die Magnetresonanztomographie (MRT beziehungsweise MR-) ist ein nicht-invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung, das bislang als nahezu risikolos angesehen wird. Mit einer MRT kann nicht nur die Morphologie der NAS dargestellt, sondern es können auch funktionelle Parameter gemessen werden (32). So können zusätzliche Informationen zur Diagnose einer einseitigen NAS gesammelt werden (44). Mehrere Studien haben gezeigt, dass mit der MRT Störungen der renalen Hämodynamik und der Nierenfunktion gut erfasst werden können: Mithilfe der MR-Phasenkontrasttechnik können Flussgeschwindigkeitszeitkurven abgeleitet werden, aus denen der arterielle Mittelfluss berechnet werden kann (71, 72, 73, 74). Kontrastmittel ist für die Flussmessung nicht notwendig: Native Untersuchungen sind möglich und wurden in der Vergangenheit durchgeführt (16, 39, 72, 79). Die Flussmessung kann aber auch nach einer MR-Angiographie mit Kontrastmittel durchgeführt werden (9, 43, 44, 64, 71, 73, 74, 75, 80).

1.2.3.2 MR-Angiographie und MR-Flussmessung mit Kontrastmittel

Die MR-Angiographie hat sich in den letzten Jahren als eine geeignete Untersuchungsmethode zur Diagnostik einer NAS mit einer Sensitivität und Spezifität von 80 bis 100% etabliert (9, 43, 64, 71). Das hierbei verwendete Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Gadolinium-Diethylentriamene-Penta-Acid) ist nicht nephrotoxisch und kann auch bei Nierenschäden verabreicht werden (62, 75). Eine Kombination von MR-Angiographie und Phasenkontrastflussmessung erlaubt früheren Studien zufolge eine genauere Beurteilung des Stenosegrades als unter Nativ-Bedingungen (73, 74, 75). Es ist allerdings auch beobachtet worden, dass die Verwendung von Gadolinium-DTPA die Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik einer NAS nicht verbessert hat (44).

1.2.4 Sonographie

Die farbkodierte Dopplersonographie ist beliebig oft reproduzierbar, vergleichsweise kostengünstig und gut verfügbar. Die Dopplersonographie wird bei Verdacht auf eine NAS als Screening-Methode empfohlen (9). Risiken für den Patienten sind bislang nicht bekannt. Die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer NAS wurde als hoch beschrieben (22, 90): Für NAS > 50% und > 60% ist eine Sensitivität und Spezifität von 84 bis 98% gefunden worden (24, 26, 49). Berland et al konnten allerdings nur 58% der Nierenarterien mit der Dopplersonographie identifizieren. 9 von 29 Gefäßen wurden fälschlicherweise als stenosiert eingestuft. Die Spezifität betrug lediglich 37% (4). Einschränkungen dieser Methode ergeben sich durch schlechte Anlotbedingungen, zum Beispiel durch Darmgasüberlagerungen oder Atembewegungen. Die Genauigkeit der Untersuchung hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers ab (24, 26, 49, 76).

Mithilfe der Dopplersonographie lassen sich nicht nur morphologische, sondern auch funktionelle Parameter ableiten. Bei der direkten Darstellung von Nierenarterien kann sowohl der Blutstrom als auch die systolische und

diastolische Flussgeschwindigkeit kontinuierlich ermittelt werden. Eine NAS fällt dabei durch Frequenzverschiebungen mit Turbulenzen und durch eine Flussbeschleunigung auf (34). Als quantitative Kriterien zur Diagnose einer signifikanten NAS wird eine Beschleunigung < 370 bis 470 cm pro Sekunde, eine Beschleunigungszeit $> 0,05$ bis $0,08$ Sekunden und eine Seitendifferenz der Widerstandsindizes angesehen (siehe unten) (80). An der Engstelle ist die maximale systolische Geschwindigkeit erhöht, eine erhöhte enddiastolische Geschwindigkeit zeigt eine hochgradige Stenose an (7). Poststenotisch kann die Flussgeschwindigkeit abnehmen (7, 34).

Mithilfe der Dopplersonographie kann der Widerstandsindex (RI) nach Pourcelot bestimmt werden. Eine Seitendifferenz $\geq 5\%$ zwischen den Widerstandsindizes beider Nieren wird als Hinweis für einen signifikanten Seitenunterschied gewertet und kann auf eine hämodynamisch wirksame NAS hindeuten (76, 80). Typischerweise soll dabei der niedrigere Wert auf der Seite der Stenose liegen (66). Die diagnostische Aussagekraft der Widerstandsindizes ist aber umstritten (17, 52). Die Messwerte können von externen Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen Herzfrequenz, niedriger Blutdruck oder Kompression von außen (45, 61).

Auch die Intima-Media-Dicke (IMD) von Arterien kann direkt gemessen werden (38, 58, 69). Eine $IMD \geq 0,8$ mm wird als pathologisch angesehen (82). Bax et al verwendeten die IMD als Parameter für eine generalisierte Arteriosklerose. Sie haben beobachtet, dass eine verdickte IMD der Arteria carotis communis mit zunehmendem Alter mit einem Anstieg des Serumkreatinins und einer Verkleinerung der Nieren einhergeht (3). Buller et al fanden eine Assoziation zwischen Schädigungen der Arteria carotis und $NAS \geq 70\%$ (10). Park et al werteten Stenosen der Arteria carotis als einen signifikanten Faktor für eine renovaskuläre Erkrankung (53).

Zeigt sich in der Abdomensonographie eine verkleinerte Niere, kann das ebenfalls ein Hinweis auf eine signifikante NAS sein (14, 19, 76, 81).

1.2.5 CT-Angiographie

Die Sensitivität und Spezifität der CT-Angiographie (Computertomographie-Angiographie) zur Diagnose einer NAS kann bei optimaler Durchführung bei 90 bis 99% liegen (63, 91). Sie hat gegenüber der MRT den Vorteil, dass Metall-Stents direkt dargestellt werden können und dass zwischen kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Plaques unterschieden werden kann. Zudem ist die CT-Angiographie im Vergleich zur MR-Angiographie kostengünstiger (63). Die Untersuchung belastet den Patienten jedoch durch ionisierendes Kontrastmittel und Röntgenstrahlen.

1.2.6 PET

Eine viel versprechende nicht-invasive Methode ist die Positronen-Emissionstomographie (PET). Mit ihr ist eine absolute Quantifizierung des Blutflusses möglich (2, 29), allerdings wird sie in der Nierendiagnostik noch nicht routinemäßig durchgeführt.

1.2.7 Laborstatus

Eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (86), ein ansteigendes Serumkreatinin (13, 21, 84, 86), eine Abnahme der Kreatinin-Clearance (10, 13) und eine Proteinurie (13, 84) können auf eine NAS hindeuten. Eine signifikante NAS verursacht eine Minderdurchblutung, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Dieses steigert über den Goldblatt-Effekt den Blutdruck (89). Es kommt zu einer gesteigerten Aldosteronsekretion und einer erhöhten Reninaktivität (27, 36, 37, 89).

1.3 Therapie

Durch eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit oder ohne Stenteinlage kann eine NAS dilatiert und damit beseitigt werden. Die Dilatation einer fibromuskulären NAS weist eine höhere Erfolgsrate auf als die einer arteriosklerotischen NAS (5). Eine PTA mit (28) und ohne Stentimplantation kann eine fortschreitende Niereninsuffizienz verlangsamen. Bei Muray et al war das bei 56% der untersuchten Patienten mit einer unilateralen NAS > 60% der Fall (48). Eine Dilatation verbessert aber nicht unbedingt die Nierengesamtfunktion: Mit oder ohne Stent kam es in einer Studie zwar zu einem Anstieg der GFR auf der therapierten Seite, die GFR der Gegenseite nahm jedoch eher ab (1).

Eine sofortige Stentimplantation reduziert die Wahrscheinlichkeit eines zweiten Eingriffs zur Korrektur einer Re-Stenose: Eine Dilatation mit Stentimplantation führte im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation nicht nur eher zu einer Normalisierung des Blutdrucks, sondern auch zu signifikant weniger Re-Stenosierungen (35, 66). Zu Re-Stenosierungen nach PTA mit Stent kam es bei van de Ven et al in 14% (85), Re-Stenosierungen nach PTA ohne Stenteinlage in 48% der Fälle (23). Die renale Funktion verbesserte sich nach Stentimplantationen aber seltener (35). Postinterventionelle Komplikationen traten nach Stentimplantation in 11% der Fälle auf, die Sterblichkeitsrate betrug etwa 1% (35). Ohne Stenteinlage traten in 13% der Fälle Komplikationen auf (35).

In anderen Studien war die Dilatation einer rein medikamentösen Therapie hinsichtlich der Blutdrucksenkung allerdings nicht (60) oder nur wenig (25) überlegen. So wurde wegen der Risiken einer Dilatation für hypertensive Patienten mit arteriosklerotischer NAS, aber normaler Nierenfunktion, auch eine rein medikamentöse Behandlung vorgeschlagen. Die Dilatation solle dann erst bei Therapieversagen oder Verschlechterung der Nierenfunktion durchgeführt werden (25, 59, 66, 87). Simon befürwortete bei NAS < 80% Verlaufsuntersuchungen durch Szintigraphien sowie Renin- und Kreatinin-Messungen, bevor die Indikation zur Dilatation gestellt wird (78).

1.4 Studienziel

In dieser Studie soll die Wertigkeit einer MR-Phasenkontrastflussmessung zur Detektion einer NAS im Vergleich zur Nierenfunktionsszintigraphie untersucht werden. Es soll eine Methode bewertet werden, die weder invasiv oder strahlenbelastend noch mit der Gabe eines Kontrastmittels verbunden ist, und sich somit auch als Screening-Methode eignet.

In den letzten Jahren hat sich die MRT zunehmend zur Diagnose einer NAS etabliert. In unserer prospektiven Studie wurde der seitengetrennte MR-Blutfluss in den Nierenarterien ohne Kontrastmittel gemessen. Anschließend wurde der Blutfluss mit der MAG₃-Clearance sowie dem effektiven renalen Blutfluss verglichen, die mithilfe der Nierenfunktionsszintigraphie bestimmt wurden. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten sonographisch die Nierengröße, die Widerstandsindizes jeder Niere und die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis gemessen. Auch wurde die Kreatinin-Clearance sowie die Protein- und Albuminkonzentration im 24h-Sammelurin bestimmt. Im peripheren Blut wurde die Kreatinin- und Aldosteronkonzentration sowie die Reninaktivität gemessen. Es sollten die klinische Relevanz der NAS und Nierenschädigungen erfasst sowie der Zusammenhang zwischen der NAS und den klinischen Parametern untersucht werden. Dazu wurden die Ergebnisse der Patienten mit einer ein- oder beidseitigen hämodynamisch wirksamen NAS (mindestens eine hochgradige NAS $\geq 70\%$) mit den Werten der Patienten ohne Stenose verglichen.

Als langfristiges Ziel sollen Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS möglichst zuverlässig gefunden werden, da sie am ehesten von einer Dilatation profitieren würden.

2. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Oktober 2002 bis Dezember 2003 wurden 19 Hypertoniker mit einer gesicherten NAS oder einer essentiellen arteriellen Hypertonie in einer prospektiven Studie untersucht. 18 Patienten stammten aus der Nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik, ein Patient aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen. Die Indikation für die Studienuntersuchungen wurde klinisch gestellt, allen Patienten wurde vor der Aufnahme in die Studie die wissenschaftliche Fragestellung erläutert. Alle willigten in die anonyme Verwendung ihrer Daten ein. Die behandelnden Ärzte wurden stets informiert. Die Studie war durch die Ethik-Kommission genehmigt (Projekt-Nummer 223/2002).

Es galten folgende Einschlusskriterien:

- männliche und weibliche Patienten
- 18 bis 75 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit
- bekannte arterielle Hypertonie bei NAS vor oder nach PTA und klinische Indikation zur Durchführung einer Nierenfunktionsszintigraphie zur Beurteilung der renalen Funktion **oder** bestehende arterielle Hypertonie unbekannter Ursache, somit klinische Indikation zum Ausschluss einer NAS durch eine MR-Angiographie

Dagegen galten als Ausschlusskriterien:

- obligate Dialysebehandlung
- metallische Fremdkörper beziehungsweise Implantate
- Angstzustände beziehungsweise Klaustrophobie
- positiver Schwangerschaftstest

Tabelle 1: Allgemeine Merkmale des Patientenkollektivs

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, KO = Körperoberfläche

n = 19, Verhältnis männlich / weiblich = 12 / 7 (63,2% / 36,8 %)

	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	KO [m²]
m ± SD	57 ± 12,38	168,3 ± 6,8	73,3 ± 10,7	1,83 ± 0,15
Min	29	157	50	1,48
Max	71	183	90	2,06

2.1.1 Einteilung der NAS in Gruppen

Bei 13 Patienten lag eine gesicherte NAS vor, 6 Patienten hatten keine Stenose. Die NAS war bei 8 Studienteilnehmern durch eine MR-Angiographie, bei 2 Patienten durch eine Computertomographie des Abdomens und bei 3 Untersuchten durch eine Angiographie diagnostiziert worden. Diese Voruntersuchungen lagen im Mittel $8,1 \pm 10,2$ Monate vor Studienteilnahme zurück (Maximum = 29,5 Monate, Minimum = 0 Tage, Median = 4,3 Monate). 7 Patienten hatten eine NAS $\geq 70\%$. Bei einer Patientin war der Stenosegrad wegen Gefäßverkalkungen mithilfe des Computertomogramms nicht bestimmbar. 3 Patienten hatten einen Stent. Bei 2 Studienteilnehmern war eine Stenose durch eine PTA ohne Stent dilatiert worden.

Die NAS der Patienten wurden je nach Stenosegrad in drei Kategorien eingeteilt: Als hämodynamisch wirksame Stenosen wurden Arterienverengungen von mindestens 70% eingestuft und der NAS-Gruppe 3 zugeordnet. Zur NAS-Gruppe 2 gehörten mittelgradige Stenosen zwischen 30 und 69%. Geringgradige Stenosen von maximal 29% und auch Nierenarterien, die keine Stenose aufwiesen, bildeten die NAS-Gruppe 1.

Tabelle 2: Einteilung der Stenosen in NAS-Gruppen

Abkürzungen:

NAS-Gruppe = Nierenarterienstenose-Gruppe, n = Anzahl Nierenarterien

Stenose [%]	→	NAS-Gruppe	→	n
0 bis 29		1		21
30 bis 69		2		8
70 bis 100		3		6

2.1.2 Chronische Niereninsuffizienz und weitere Nierenschäden

Von besonderem Interesse waren Nierenschädigungen, wie eine chronische Niereninsuffizienz oder eine Schrumpfniere. Anhand des Serumkreatinins und der individuellen Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m^2] wurde für jeden Patienten die Nierenfunktion nach K/DOQI beurteilt (K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, National Kidney Foundation, New York, USA). 4 Patienten hatten eine Kreatinin-Clearance $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und ein Serumkreatinin $\geq 1,2 \text{ mg/dl}$. Bei einer Patientin konnte die Kreatinin-Clearance wegen einer fehlenden Harnblase nicht bestimmt werden, ihr Serumkreatinin lag jedoch bei $3,3 \text{ mg/dl}$. Ein Patient hatte eine Schrumpfniere. Diese Nieren und ihre zuführenden Nierenarterien wurden unter der Abkürzung „CN“ (chronische Niereninsuffizienz) zusammengefasst. Es sollte der Einfluss einer mittelgradigen (Kreatinin-Clearance $\rightarrow 30$ bis $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und schweren (Kreatinin-Clearance $\rightarrow 15$ bis $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Nierenschädigung auf die MR- und Szintigraphie-Messwerte überprüft werden. Der Blutfluss, die MAG_3 -Clearance und der effektive renale Blutfluss dieser Nieren und Nierenarterien wurden in der Auswertung besonders berücksichtigt.

An früheren Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege waren bekannt: Nephrolithiasis und Urethritis (1 Patient), Pyelonephritis (1 Patient), rezidivierende Pyelonephritis und rezidivierende Harnwegsinfekte (1 Patient),

Nephrolithiasis (2 Patienten). Zum Zeitpunkt der Studie lagen folgende parenchymatöse Nierenerkrankungen und Organveränderungen vor: Diabetische Nephropathie (1 Patient), massive narbige Einziehungen mit postentzündlichen Veränderungen und Kelchektasie bei Zustand nach rezidivierender Pyelonephritis (1 Patient), parapelvine Zyste und Einziehung des Nierenparenchyms mit Verdacht auf ein persistierendes fetales Reniculi (1 Patient), Zustand nach Nierenteilresektion (1 Patient). 8 Patienten hatten sonographisch Nierenzysten.

2.1.3 Medikamente

Bei keinem Patienten wurden Medikamente wegen unseren Untersuchungen abgesetzt oder durch andere Präparate ersetzt. Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) und Angiotensin-2-Rezeptorantagonisten (AT₂-Rezeptorantagonisten) können die Nierenperfusion senken und wurden deshalb besonders berücksichtigt. Die Anzahl der Patienten, die während der MR-Flussmessung oder der Nierenfunktionsszintigraphie einen ACE-Hemmer und / oder AT₂-Rezeptorantagonisten eingenommen hatten, ist in Kapitel 2.2.1.1 und 2.2.2.1 aufgeführt.

2.2 Untersuchungen

Die Datenerhebung durch Befragung und Untersuchung fand bei allen Patienten in den Kliniken der Universität Tübingen statt.

2.2.1 MR-Flussmessung

Bei allen Studienpatienten wurde eine MR-Phasenkontrastflussmessung in der Radiologischen Abteilung durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mit dem

Magnetom Sonata[®] (Siemens, Erlangen, Deutschland). Sie dauerte 15 bis 30 Minuten. Die maximale Gradientenstärke betrug 40 mT/m in x-, y- und z-Richtung, die maximale Gradientenanstiegsgeschwindigkeit 200 mT/m/ms. Zur Flussquantifizierung wurde das Programm Argus[®] in der Version 2002 B auf einer Leonardo[®] Workstation verwendet (jeweils Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Flussmessung wurde bei allen Patienten ohne Kontrastmittel, während Atem-Stopps und EKG-getriggert durchgeführt. Alle durchgeführten Messungen waren aufgrund adäquater MR-Bilder auswertbar.

Die Patienten bekamen vor der Messung ein EKG angelegt. Für die Flussmessung wurden mit dem Localizer zunächst Bilder zur Visualisierung des Abdomens in 3 Ebenen aufgenommen. Anschließend erfolgte die Darstellung der Anatomie in T₁- und T₂-Gewichtung. Die Flussmessung wurde auf nativen FLASH-Bildern in der Koronar- und Transversalebene geplant. Die Messachse zur Blutflussbestimmung wurde senkrecht zur Nierenarterie 1 bis 2 cm nach der Stenose, aber noch vor einer Bifurkation gelegt. Wurde auf der Abdomen-Darstellung keine NAS entdeckt, wurde die Messachse 2 bis 3 cm distal des Abgangs von der Aorta platziert. Je nach Herzfrequenz konnten 7 bis 15 Datenbeziehungsweise Messpunkte für verschiedene Herzphasen ermittelt werden, mit deren Hilfe das Flusssignal gemittelt wurde. Hierdurch konnte eine Flusskurve aufgezeichnet werden. Der absolute Fluss pro Herzschlag wurde anschließend auf den Blutfluss pro Minute umgerechnet. Auf die Nierenarterie wurde eine ROI (Region of Interest) gelegt. Diese deckte 12 bis 20 Pixel ab, die je nach Helligkeit unterschiedliche Signalintensitäten zeigten. Die zeitliche Auflösung betrug 80 bis 100 ms. Je höher die Signalintensität war, desto mehr Blut floss durch die Nierenarterie. Es wurde darauf geachtet, dass die ROI genau auf der Nierenarterie platziert war. Die MR-Flüsse wurden auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² normiert. Dazu wurde zuerst die individuelle Körperoberfläche (KO_{ind}) der Studienteilnehmer nach Dubois berechnet:

$$KO_{ind} [m^2] = \text{Gewicht}^{0,425} [kg] \times \text{Größe}^{0,725} [cm] \times 0,007184 [m^2/kg \times cm]$$

Anschließend wurde der seitengetrennte normierte MR-Fluss (nMR-Fluss) bestimmt:

$$\text{nMR-Fluss [ml/min]} = \frac{\text{MR-Fluss [ml/min]} \times 1,73 \text{ [m}^2\text{]}}{\text{KO}_{\text{ind}} \text{ [m}^2\text{]}}$$

Die MR-Sequenzen für die Darstellung der NAS und die Flussmessung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: MR-Sequenzen

Abkürzungen:

T_1 = T_1 -Gewichtung, T_2 = T_2 -Gewichtung, FLASH = fast low angle shot, FOV = Gesichtsfeld (field of view), SD = Schichtdicke (slice), TR = Repetitionszeit, TE = Echo-Zeit, FA = Flip-Winkel (flip angle), BW = Bandweite

	T₁	T₂	FLASH 2D	Flussmessung
FOV [mm]	350	350	350	300
SD [mm]	4	4	3	5
TR [ms]	72	1000	5,3	92
TE [ms]	4,76	100	2,29	6,5
FA [°]	70	150	30	30
Matrix	179 x 256	179 x 256	154 x 256	154 x 256
BW [Hz/Pixel]	120	300	300	173
Turbo Faktor	/	179	/	/

2.2.1.1 MR-Flussmessung; ACE-Hemmer / AT₂-Rezeptorantagonisten

13 von den insgesamt 19 Patienten hatten während der MR-Flussmessung einen ACE-Hemmer und / oder AT₂-Rezeptorantagonisten eingenommen.

Tabelle 4: MR-Flussmessung; Einnahme von ACE-Hemmern und AT₂-Rezeptorantagonisten

Abkürzungen:

ACE = ACE-Hemmer, AT₂ = AT₂-Rezeptorantagonisten

	MR-Flussmessung, Anzahl Patienten
ACE	8
AT₂	3
ACE und AT₂	2
ACE und / oder AT₂	13
weder ACE noch AT₂	6
TOTAL	19

2.2.2 Nierenfunktionsszintigraphie

Diese Untersuchung fand bei 12 Patienten statt. Bei 7 Patienten mit arterieller Hypertonie unklarer Genese konnte eine medizinische Indikation zur Szintigraphie nicht gestellt werden.

Die Nierenfunktionsszintigraphie wurde in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Tübingen durchgeführt. Als Großfeld-Gammakamera diente das Modell Diacam[®] (Siemens, Erlangen, Deutschland). Um eine rasche Ausscheidung des zu verabreichenden Radiopharmakons zu erreichen, wurde der Patient etwa 30 Minuten vor Beginn der Untersuchungen angewiesen,

mindestens 10 ml pro Kilogramm Körpergewicht zu trinken. Vor Beginn der Untersuchung wurde der Patient in Rückenlage über der Gammakamera gelagert, wo ihm zwei peripher-venöse Zugänge gelegt wurden. Über einen der beiden Zugänge wurden 100 MBq des Radiopharmakons $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ mit einer effektiven Dosis von 1,1 mSv gespritzt (Technetium-99m-Mercaptoacetyl-triglycin, Rotop Pharmaka GmbH, Radeberg, Deutschland). Unmittelbar im Anschluss daran erfolgte die Aufnahme der Aktivität über den Nieren, den ableitenden Harnwegen und der Harnblase über insgesamt 20 Minuten mithilfe der Gammakamera. Es wurden 20 Bilder je 6 Sekunden und anschließend 36 Bilder je 30 Sekunden Messdauer aufgenommen. Über jede Niere wurde eine ROI (Region of Interest) gelegt und die Nierenfunktion über die ersten drei Minuten Messzeit als Zeitaktivitätskurve dargestellt. Nach 25 und 35 Minuten post infusionem wurde über den zweiten Zugang jeweils eine Blutprobe zur Aktivitätsbestimmung entnommen. Die gemessene Aktivität wurde auf eine normierte Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezogen. Damit konnte die endgültige Zeitaktivitätskurve ermittelt und die seitengetrennte prozentuale Nierenfunktion mithilfe der MAG_3 -Clearance bestimmt werden. Die Clearance jeder Niere wurde mit dem altersentsprechenden Normwert für die MAG_3 -Clearance verglichen, wobei 70% dieses Werts als untere Grenze für eine noch normale Nierenfunktion angenommen werden (31).

Zusätzlich wurde die seitengetrennte MAG_3 -Clearance in den effektiven renalen (Voll-) Blutfluss (ERB) umgerechnet, um diesen mit dem nMR-Fluss in der Nierenarterie zu vergleichen. Dazu wurde der Hämatokrit mit eingerechnet:

$$\text{ERB [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{\text{MAG}_3\text{-Clearance [ml/min/1,73 m}^2\text{]}}{0,55 \times (1 - \text{Hämatokrit})}$$

Der ideale Tracer zur Berechnung des renalen Plasmaflusses ist die Paraaminohippursäure. Allerdings lässt sie sich nicht radioaktiv markieren, weshalb Orthojodhippursäure verwendet wird (30). Bei dem Faktor 0,55 im Nenner handelt es sich nun um den tubulären Extraktionskoeffizienten von MAG_3 (23, 70). Er errechnet sich mithilfe der tubulären Extraktionskoeffizienten

von Orthojodhippursäure (OJH) und Paraaminohippursäure (PAH) und stellt das Clearance-Verhältnis von MAG_3 zu PAH dar (8):

$$\frac{OJH}{PAH} \times \frac{MAG_3}{OJH} = \frac{0,83}{1,0} \times \frac{0,55}{0,83} = 0,83 \times 0,66 = 0,55$$

2.2.2.1 Nierenfunktionsszintigraphie; ACE-Hemmer / AT_2 -Rezeptorantagonisten

8 von den insgesamt 12 Patienten, die einer Nierenfunktionsszintigraphie unterzogen wurden, hatten während der Untersuchung einen ACE-Hemmer und / oder einen AT_2 -Rezeptorantagonisten eingenommen.

Tabelle 5: Nierenfunktionsszintigraphie; Einnahme von ACE-Hemmern und AT_2 -Rezeptorantagonisten

Abkürzungen:

ACE = ACE-Hemmer, AT_2 = AT_2 -Rezeptorantagonisten

	Nierenfunktionsszintigraphie, Anzahl Patienten
ACE	4
AT_2	3
ACE und AT_2	1
ACE und / oder AT_2	8
weder ACE noch AT_2	4
TOTAL	12

2.2.3 Sonographie

Die sonographische Untersuchung der Nieren fand in der Medizinischen Klinik statt. Bei jedem Patienten wurde die Nierengröße durch die Messung von Nierenlänge und -breite bestimmt. Dazu wurde das Ultraschallgerät EUB-525[®] (Hitachi Medical Systems Deutschland, Wiesbaden, Deutschland) mit einem konvexen 3,5 MHz-Schallkopf benutzt.

Die Widerstandsindizes nach Pourcelot (RI) beider Nieren wurden ebenfalls in der Medizinischen Klinik mit dem Ultraschallgerät EUB-525[®] (Hitachi Medical Systems Deutschland, Wiesbaden, Deutschland) bestimmt. Hierbei wurde ein planarer 5 MHz-Schallkopf benutzt. Es wurden pro Patient je Niere 3 bis 4 Messungen über den Polararterien durchgeführt und dann der Mittelwert für jede Niere bestimmt. Es gilt folgende Formel (syst = systolisch, dia = diastolisch):

$$RI = \frac{\text{maximale syst Flussgeschwindigkeit} - \text{minimale dia Flussgeschwindigkeit}}{\text{maximale syst Flussgeschwindigkeit}}$$

Mithilfe einer Duplex- / Dopplersonographie der extrakraniellen Halsgefäße wurde die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis auf beiden Seiten gemessen. Eine $IMD \geq 0,8$ mm wurde als pathologisch gewertet (82). Zur Messung diente das Ultraschallgerät ATL HDI 3000[®] (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) und ein 7,5 MHz-Schallkopf.

2.2.4 Laborstatus

Allen Patienten wurde Blut abgenommen und die entsprechenden Laborparameter im Zentrallabor der Universitätsklinik bestimmt. Verwendet wurde das Analysegerät Advia 120[®] und, für die Bestimmung der Proteinkonzentration, Advia 1650[®] (jeweils Bayer, Leverkusen, Deutschland).

Die Patienten wurden zusätzlich aufgefordert, ihren Urin 24 Stunden lang zu sammeln. Im Zentrallabor der Universitätsklinik wurde mithilfe des 24h-Sammelurins die Kreatinin-Clearance sowie die Protein- und Albuminkonzentration bestimmt. Die Messung der Proteinkonzentration erfolgte mithilfe des Analysegeräts Advia 1650[®] (Bayer, Leverkusen, Deutschland). Die Albuminkonzentration im Urin wurde durch das Gerät ProSpec[®] (Dade Behring, Deerfield, Illinois, USA) ermittelt.

Von besonderem Interesse waren das Serumkreatinin und die Kreatinin-Clearance zur Beurteilung der Nierenfunktion.

2.2.5 Hormonstatus

Um die Reninaktivität und die Aldosteronkonzentration im peripheren Blut zu ermitteln, wurden den Patienten im Sitzen 2 separate Röhrchen Blut abgenommen. Die Reninaktivität und die Aldosteronkonzentration wurde jeweils unter Belastungsbedingungen mithilfe eines Radioimmunoassays im nephrologisch-pharmakologischen Labor der Medizinischen Klinik gemessen (Renin im Na-EDTA-Plasma: Biochem Immunosystems, Freiburg, Deutschland; Aldosteron im NH₄-Heparin-Plasma: Diagnostic Systems Laboratories, Sinsheim, Deutschland).

2.2.6 Blutdruck nach Riva Rocci

Bei den Studienpatienten wurde an beiden Oberarmen der Blutdruck nach Riva Rocci gemessen, so dass man für jeden Patienten 2 systolische und 2 diastolische Werte erhielt. Für die Auswertung wurden die Ergebnisse für den systolischen und den diastolischen Blutdruck für jeden Patienten gemittelt. Die Messung fand nach 5 Minuten Ruhe, im Sitzen und vor den weiteren Untersuchungen statt.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte im Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen und umfasste folgende Punkte: Zur statistischen Auswertung des nMR-Flusses, der MAG_3 -Clearance und des ERB für die einzelnen NAS-Gruppen sowie zur Auswertung der klinischen Parameter von Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose diente „All Pairs, Tukey-Kramer“. Die Ergebnisse wurden auf Signifikanz geprüft. Die Genauigkeit des nMR-Flusses, der MAG_3 -Clearance und des ERB zur Diagnose einer hochgradigen NAS wurde mithilfe von ROC-Kurven geschätzt. Zusätzlich wurden der nMR-Fluss, die MAG_3 -Clearance und die ERB miteinander korreliert und die Korrelationskoeffizienten berechnet.

Mittelwerte, Standardabweichungen und Meridiane wurden mit Microsoft Excel[®] berechnet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Magnetresonanztomographie

Alle Auswertungen erfolgten stets für den seitengetrenten normierten MR-Fluss (= nMR-Fluss).

3.1.1 nMR-Fluss; NAS-Gruppe 1 bis 3

Die nMR-Flüsse konnten bei allen Patienten bestimmt werden und lagen zwischen 48 und 722 ml/min/1,73 m². Der mittlere nMR-Fluss nahm mit zunehmender NAS ab (mittlerer nMR-Fluss für NAS-Gruppe 1 < 2 < 3). Der nMR-Fluss für die NAS-Gruppe 1 war signifikant höher als der für die NAS-Gruppe 3.

Es zeigte sich, dass der Ausschluss von Nierenarterien der Nieren mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CN) einen Effekt auf die mittleren nMR-Flüsse hatte: Nachdem die nMR-Flüsse dieser Gefäße nicht mehr berücksichtigt worden waren, konnten für jede NAS-Gruppe im Mittel höhere nMR-Flüsse bestimmt werden. Nun konnten durch die Flussmessung nicht nur hochgradige von geringgradigen, sondern auch mittelgradige von geringgradigen NAS signifikant unterschieden werden.

Die Ergebnisse für den nMR-Fluss zeigen Tabelle 6, Tabelle 7 und Abbildung 1.

Tabelle 6: nMR-Fluss [ml/min/1,73 m²], alle Nierenarterien

Abkürzungen:

n1 = Nierenarterien, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

	NAS-Gruppe 1	NAS-Gruppe 2	NAS-Gruppe 3
n1	20	8	8
m ± SD	431 ± 147,9	317 ± 131,2	173 ± 95,2
Min	156	191	48
Max	722	598	330

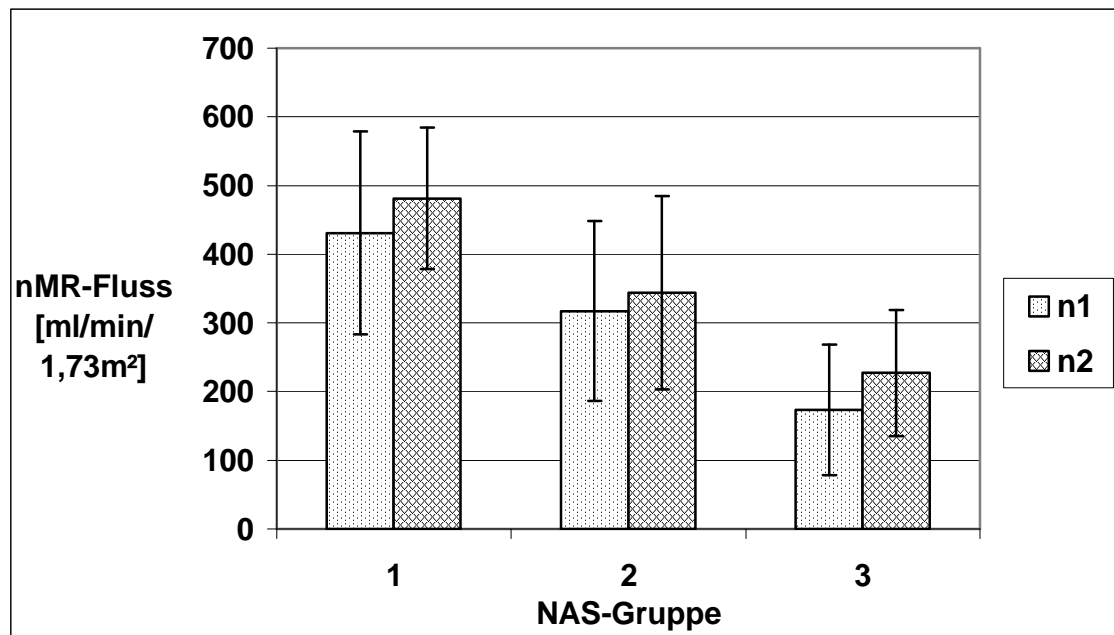
Tabelle 7: nMR-Fluss [ml/min/1,73 m²], ohne Nierenarterien von Nieren mit einer CN

Abkürzungen:

n2 = Nierenarterien, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

	NAS-Gruppe 1	NAS-Gruppe 2	NAS-Gruppe 3
n2	16	6	3
m ± SD	481 ± 102,7	344 ± 140,5	227 ± 92,2
Min	371	215	152
Max	722	598	330

Abbildung 1: Mittelwert \pm Standardabweichung nMR-Fluss, NAS-Gruppe 1 bis 3



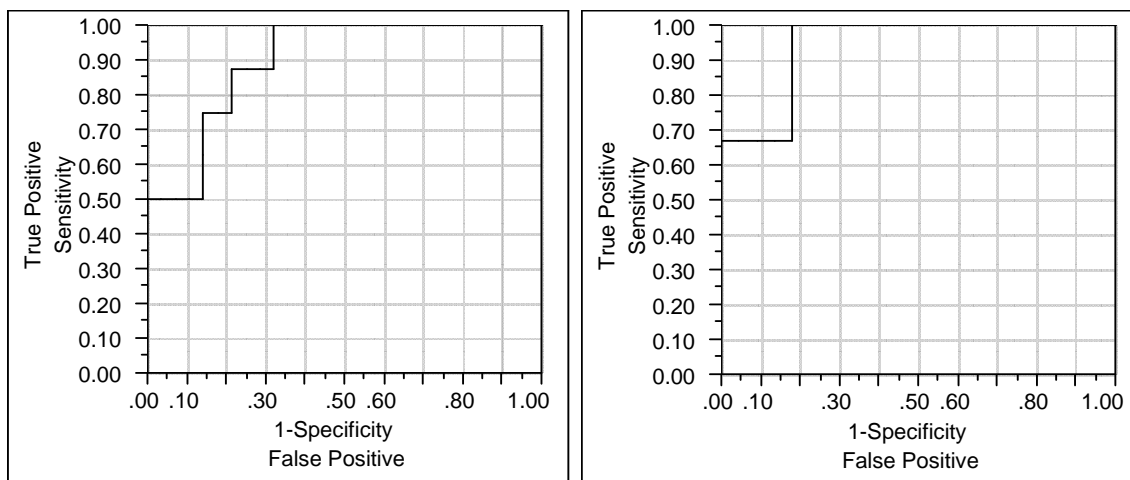
Abkürzungen:

n1 = alle Nierenarterien, n2 = Nierenarterien ohne die von Nieren mit einer CN

3.1.2 MR-Flussmessung zur Diagnose einer hochgradigen NAS

Eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität der nMR-Flüsse zur Diagnostik einer signifikanten NAS war nicht möglich. Es fehlte ein so genannter Cut-Off-Wert, also ein bekannter Fluss-Wert, der eine hochgradige NAS definiert. Wurden die seitengetrenten nMR-Flüsse mithilfe einer ROC-Kurve analysiert, die alle möglichen Cut-Off-Werte berücksichtigt, so konnten unter Einschluss aller Patienten 89,7% der hochgradigen NAS $\geq 70\%$ richtig erkannt werden. Wurden die Nierenarterien der chronisch insuffizienten Nieren ausgeschlossen, so wurden 93,9% aller hochgradigen NAS richtig erkannt.

Abbildung 2: ROC-Kurven; nMR-Fluss, **links** für alle Nierenarterien (n = 36), **rechts** unter Ausschluss von CN (n = 25 Nierenarterien)



Beschriftungen:

X-Achse → Spezifität, falsch positiv; Y-Achse → Sensitivität, richtig positiv

3.1.3 nMR-Fluss; ACE-Hemmer / AT₂-Rezeptorantagonisten

Zwischen den Patienten, die während der MR-Flussmessung unter dem Einfluss eines ACE-Hemmers und / oder eines AT₂-Rezeptorantagonisten standen (n = 13), und jenen, die kein Präparat dieser Wirkstoffgruppen eingenommen hatten (n = 6), konnten keine signifikanten Unterschiede im nMR-Fluss gefunden werden.

Tabelle 8: nMR-Fluss [ml/min/1,73 m²]; Einfluss ACE-Hemmer und / oder AT₂-Rezeptorantagonisten

Abkürzungen:

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ACE / AT₂ = ACE-Hemmer und / oder AT₂-Rezeptorantagonisten, p = p-Wert, n = Nierenarterien

	m ± SD nMR-Fluss links	m ± SD nMR-Fluss rechts
ACE / AT₂	n = 13, 291 ± 112,1	n = 13, 402 ± 165
kein ACE / AT₂	n = 6, 323 ± 241,3	n = 6, 332 ± 192,8
p	0,69	0,42

3.2 Nierenfunktionsszintigraphie: MAG₃-Clearance

Die Auswertung der MAG₃-Clearance erfolgte seitengetreunt und auf 1,73 m² normiert.

3.2.1 MAG₃-Clearance; NAS-Gruppe 1 bis 3

Die MAG₃-Clearance und die seitengetreunte prozentuale Funktion der Nieren konnten bei allen 12 Patienten, die einer Nierenfunktionsszintigraphie unterzogen wurden, bestimmt werden. Die Werte für die MAG₃-Clearance schwankten zwischen 10 und 134 ml/min/1,73 m². Nur bei 3 Patienten wurden Werte oberhalb der altersentsprechenden Normgrenze gemessen. Kein Patient mit einer ein- oder beidseitigen hochgradigen NAS erreichte den Normwert. Die mittlere MAG₃-Clearance war unter Einschluss aller Nieren erst bei hochgradigen Stenosen (NAS-Gruppe 3) erniedrigt. Für die NAS-Gruppe 1 und die NAS-Gruppe 2 bestanden nahezu identische Mittelwerte (Differenz = 0,6 ml/min/1,73 m²). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der mittleren Clearance der verschiedenen NAS-Gruppen.

Auch nach Ausschluss der Nieren mit einer CN zeigte sich erst für die NAS-Gruppe 3 eine deutlich erniedrigte MAG₃-Clearance. Nun lagen die Mittelwerte jedoch für jede NAS-Gruppe höher. Es fanden sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen der mittleren Clearance der unterschiedlichen NAS-Gruppen.

Die Ergebnisse für die MAG₃-Clearance zeigen Tabelle 9, Tabelle 10 und Abbildung 3.

Tabelle 9: MAG₃-Clearance [ml/min/1,73 m²], alle Nieren

Abkürzungen:

n1 = Nieren, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

	NAS-Gruppe 1	NAS-Gruppe 2	NAS-Gruppe 3
n1	7	7	7
m ± SD	90,2 ± 37,9	89,6 ± 45,6	56,7 ± 24,7
Min	19,5	10,5	10
Max	128	134	91

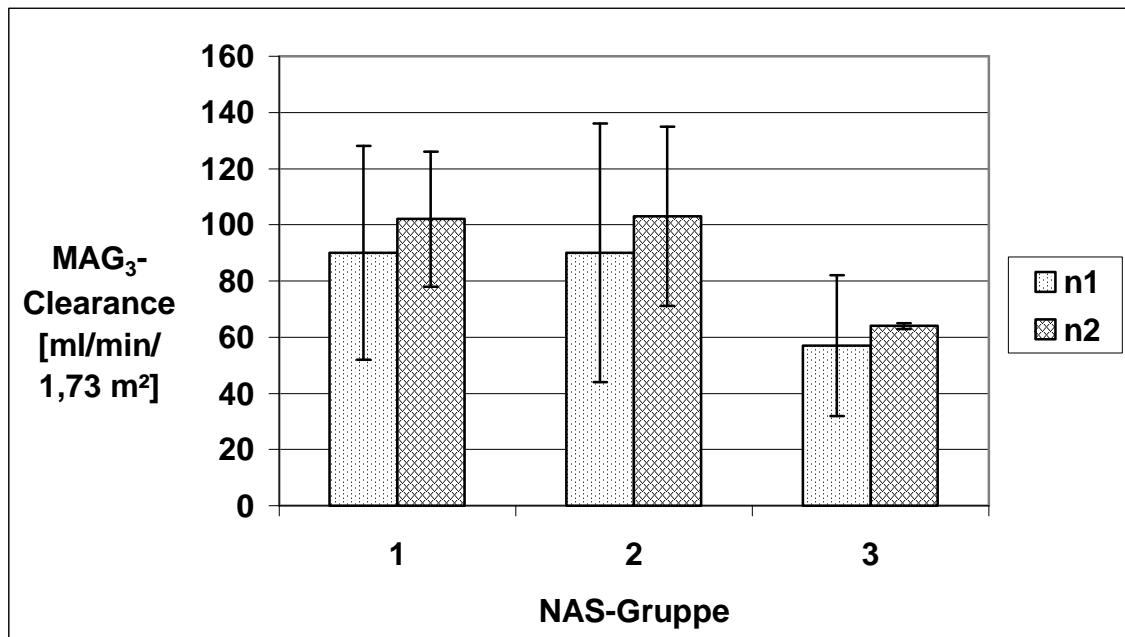
Tabelle 10: MAG₃-Clearance [ml/min/1,73 m²], ohne Nieren mit einer CN

Abkürzungen:

n2 = alle Nieren ohne CN, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

	NAS-Gruppe 1	NAS-Gruppe 2	NAS-Gruppe 3
n2	6	6	3
m ± SD	102 ± 23,6	102,8 ± 32,1	64,3 ± 1,2
Min	74	50	63
Max	128	134	65

Abbildung 3: Mittelwert \pm Standardabweichung MAG_3 -Clearance, NAS-Gruppe 1 bis 3



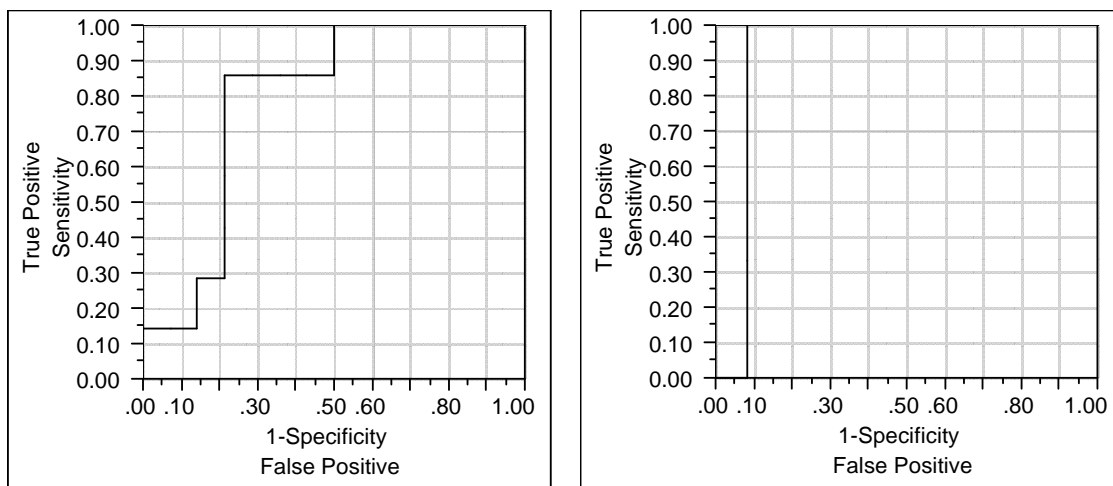
Abkürzungen:

n1 = alle Nieren, n2= alle Nieren ohne CN

3.2.2 MAG_3 -Clearance zur Diagnose einer hochgradigen NAS

Wurde die MAG_3 -Clearance mithilfe einer ROC-Kurve analysiert, so wurden unter Einschluss aller Nieren 78,6% der hochgradigen NAS richtig erkannt. Wurden die Nieren mit einer CN ausgeschlossen, erhöhte sich der Anteil auf 91,7%.

Abbildung 4: ROC-Kurven; MAG_3 -Clearance, **links** für alle Nieren (n = 21), **rechts** unter Ausschluss von CN (n = 15 Nieren)



Beschriftungen:

x-Achse → Spezifität, falsch positiv; y-Achse → Sensitivität, richtig positiv

3.2.3 MAG_3 -Clearance; ACE-Hemmer / AT_2 -Rezeptorantagonisten

8 Patienten hatten während der Nierenfunktionsszintigraphie einen ACE-Hemmer und / oder einen AT_2 -Rezeptorantagonisten eingenommen, 4 Patienten nicht. Im Vergleich war die mittlere MAG_3 -Clearance nicht signifikant verschieden.

Tabelle 11: MAG_3 -Clearance; Einfluss ACE-Hemmer und / oder AT_2 -Rezeptorantagonisten

Abkürzungen:

Clear = MAG_3 -Clearance, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ACE / AT_2 = ACE-Hemmer und / oder AT_2 -Rezeptorantagonisten, p = p-Wert, n = Nieren

	m ± SD Clear links	m ± SD Clear rechts
ACE / AT_2	n = 8, 67 ± 34,8	n = 8, 99 ± 40,6
kein ACE / AT_2	n = 3, 77 ± 13,2	n = 4, 67 ± 48,5
p	0,65	0,26

3.2.4 MAG_3 -Clearance; Retention und Parenchymschäden

Bei 5 Patienten lag eine Nuklidretention als Hinweis auf eine Parenchymschädigung vor, davon bei 2 Personen ein- und bei 3 Patienten beidseitig. Es waren 5 hochgradige NAS, 2 mittelgradige und eine geringgradige NAS beteiligt. Die MAG_3 -Clearance lag stets unter dem altersentsprechenden Normwert.

3.3 Nierenfunktionsszintigraphie: effektiver renaler Blutfluss

Der effektive renale Blutfluss (ERB) wurde seitengenutzt ausgewertet.

3.3.1 ERB; NAS-Gruppe 1 bis 3

Der ERB konnte für alle 12 Patienten, die einer Nierenfunktionsszintigraphie unterzogen wurden, bestimmt werden. Die Ergebnisse lagen zwischen 26 und 397,4 ml/min/1,73 m². Wie bei der MAG_3 -Clearance fand sich auch beim ERB erst bei NAS $\geq 70\%$ ein deutlicher Abfall des Mittelwerts. Die Ergebnisse für die NAS-Gruppe 1 und 2 waren wieder nahezu identisch. Zwischen den Mittelwerten der verschiedenen NAS-Gruppen lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Auch wenn der ERB der chronisch insuffizienten Nieren aus der Auswertung genommen wurde, gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte lagen dann aber für jede NAS-Gruppe höher.

Die Ergebnisse für den ERB zeigen Tabelle 12, Tabelle 13 und Abbildung 5.

Tabelle 12: ERB [ml/min/1,73 m²], alle Nieren

Abkürzungen:

n₁ = Nieren, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

	NAS-Gruppe 1	NAS-Gruppe 2	NAS-Gruppe 3
n₁	7	7	7
m ± SD	271,4 ± 123,8	271,4 ± 140,4	172,6 ± 73,5
Min	48,2	26	29,5
Max	385,9	397,4	268,2

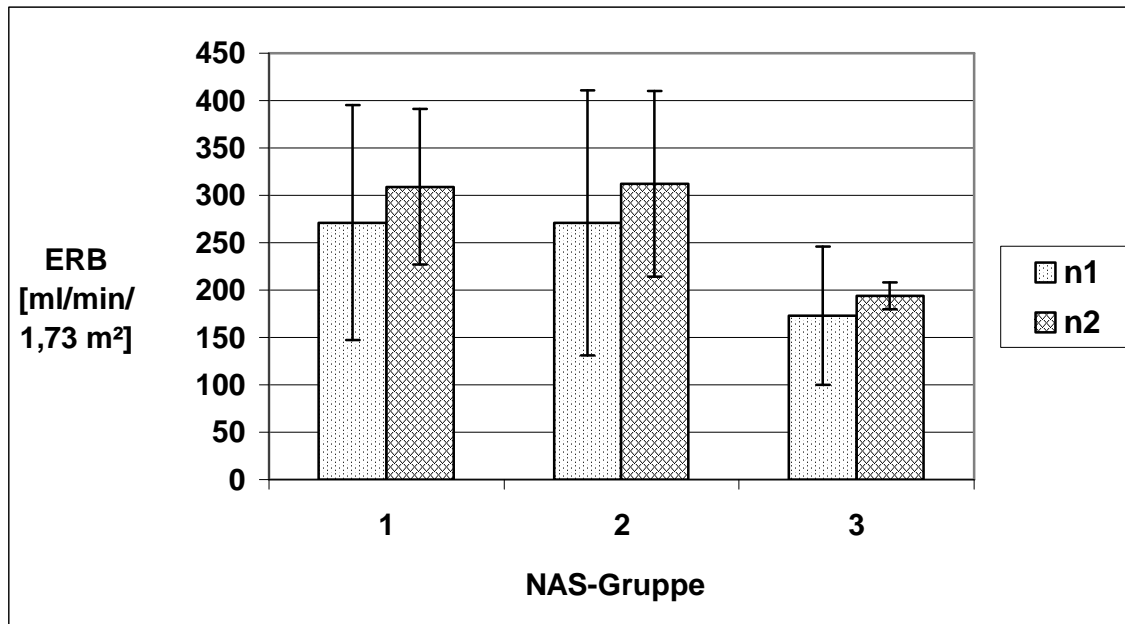
Tabelle 13: ERB [ml/min/1,73 m²], Nieren ohne CN

Abkürzungen:

n₂ = Nieren ohne CN, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

	NAS-Gruppe 1	NAS-Gruppe 2	NAS-Gruppe 3
n₂	6	6	3
m ± SD	308,6 ± 82,2	312,3 ± 98	194,1 ± 14,2
Min	215,3	145,5	182,4
Max	385,9	397,4	209,9

Abbildung 5: Mittelwert \pm Standardabweichung ERB, NAS-Gruppe 1 bis 3



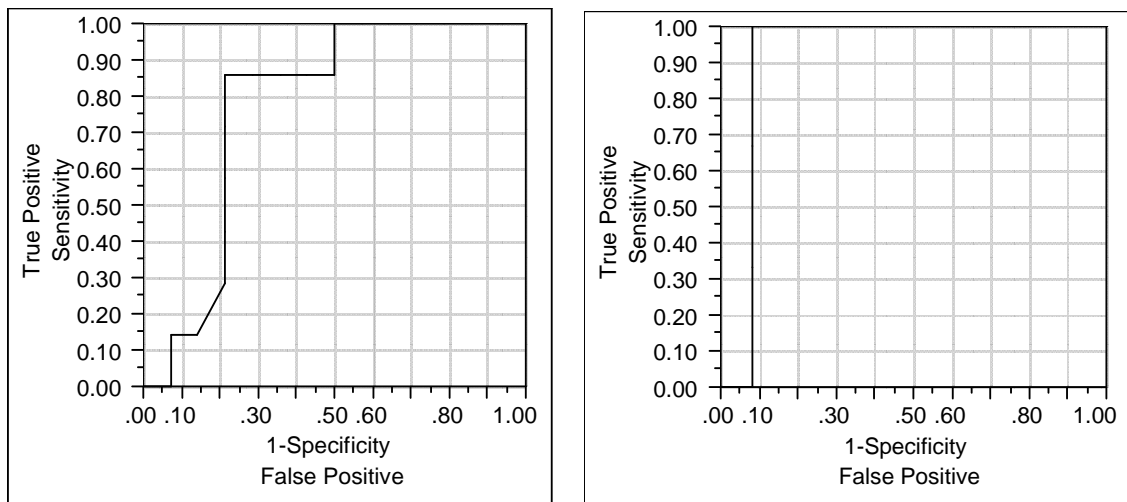
Abkürzungen:

n1 = alle Nieren, n2= alle Nieren ohne CN

3.3.2 ERB zur Diagnose einer hochgradigen NAS

Wurde der ERB mithilfe einer ROC-Kurve analysiert, so konnten unter Einschluss aller Patienten 77% der hochgradigen NAS, unter Ausschluss der Nieren mit einer CN 91,7% richtig erkannt werden.

Abbildung 6: ROC-Kurven; ERB, **links** für alle Nieren (n = 21), **rechts** unter Ausschluss der Nieren mit CN (n = 15 Nieren)



Beschriftungen:

x-Achse → Spezifität, falsch positiv; y-Achse → Sensitivität, richtig positiv

3.3.3 ERB; ACE-Hemmer / AT₂-Rezeptorantagonisten

Untersuchte man den Einfluss von ACE-Hemmern und AT₂-Rezeptorantagonisten auf den ERB, so fanden sich keine Trends und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die solche Präparate eingenommen hatten und jenen, für die das nicht zutrif. Während der Nierenfunktionszintigraphie standen 8 Patienten unter dem Einfluss eines ACE-Hemmers und / oder eines AT₂-Rezeptorantagonisten, 4 Patienten dagegen nicht.

Tabelle 14: ERB [ml/min/1,73 m²]; Einfluss ACE-Hemmer und AT₂-Rezeptor-antagonisten

Abkürzungen:

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ACE / AT₂ = ACE-Hemmer und / oder AT₂-Rezeptorantagonisten, p = p-Wert, n = Nieren

	m ± SD ERB links	m ± SD ERB rechts
ACE / AT₂	n = 8, 201 ± 111,3	n = 8, 292 ± 124,6
kein ACE / AT₂	n = 3, 232 ± 32,2	n = 4, 207 ± 153,7
p	0,66	0,32

3.4 Magnetresonanztomographie versus Nierenfunktions-szintigraphie; Korrelationen

Zwischen dem nMR-Fluss und der MAG₃-Clearance bestand ein positiver Zusammenhang. Die Korrelation war jedoch mit einem Koeffizienten von 0,37 gering. Noch ein wenig niedriger war der Koeffizient für den Zusammenhang zwischen dem nMR-Fluss und dem ERB mit 0,34. Wurde der seitengetrennte prozentuale nMR-Fluss und der seitengetrennte prozentuale ERB für jeden Patienten bestimmt und die Ergebnisse miteinander korreliert, so ließ sich aber ein Koeffizient von 0,72 errechnen.

Die Korrelationen sind in Abbildung 7, 8, 9 und 10 dargestellt.

Abbildung 7: Korrelation nMR-Fluss und MAG_3 -Clearance, n = 23 Nierenarterien und Nieren

Korrelationskoeffizient = 0,37

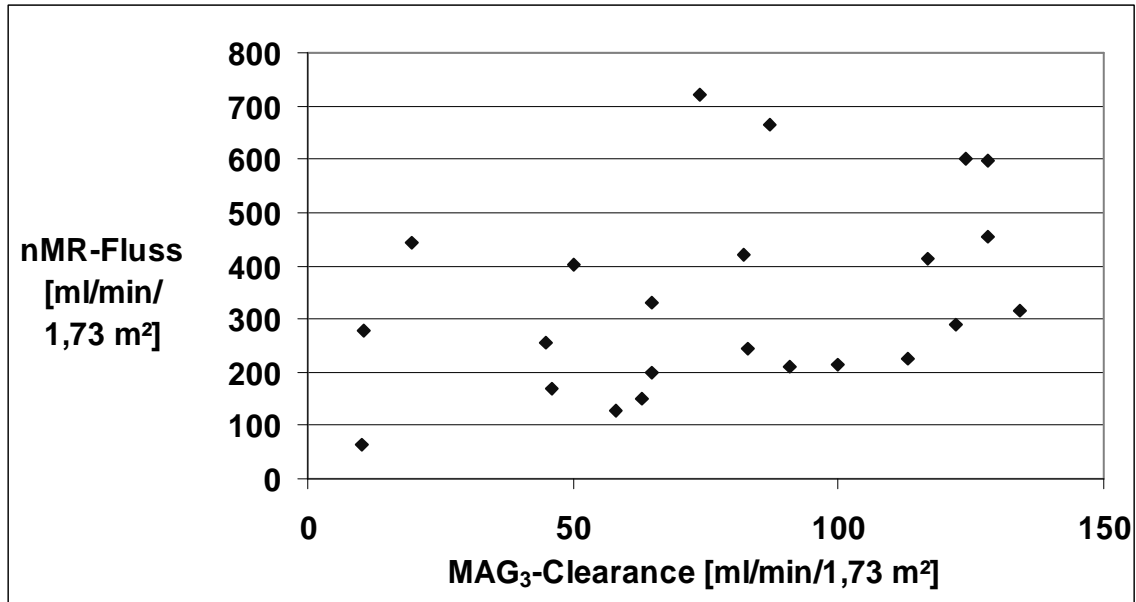


Abbildung 8: Korrelation nMR-Fluss und ERB, n = 23 Nierenarterien und Nieren

Korrelationskoeffizient = 0,34

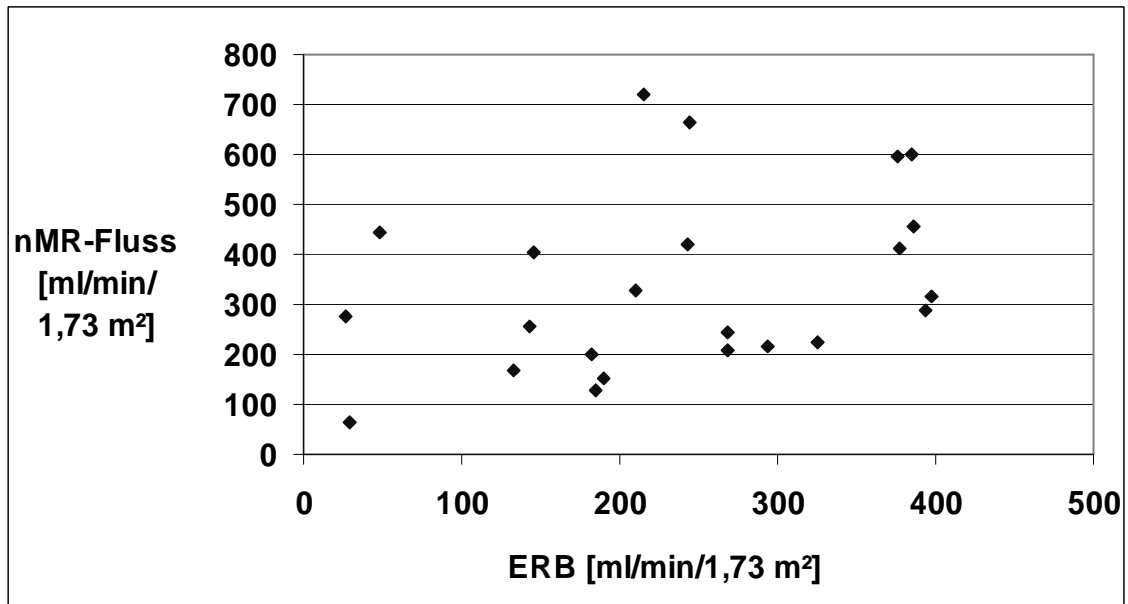
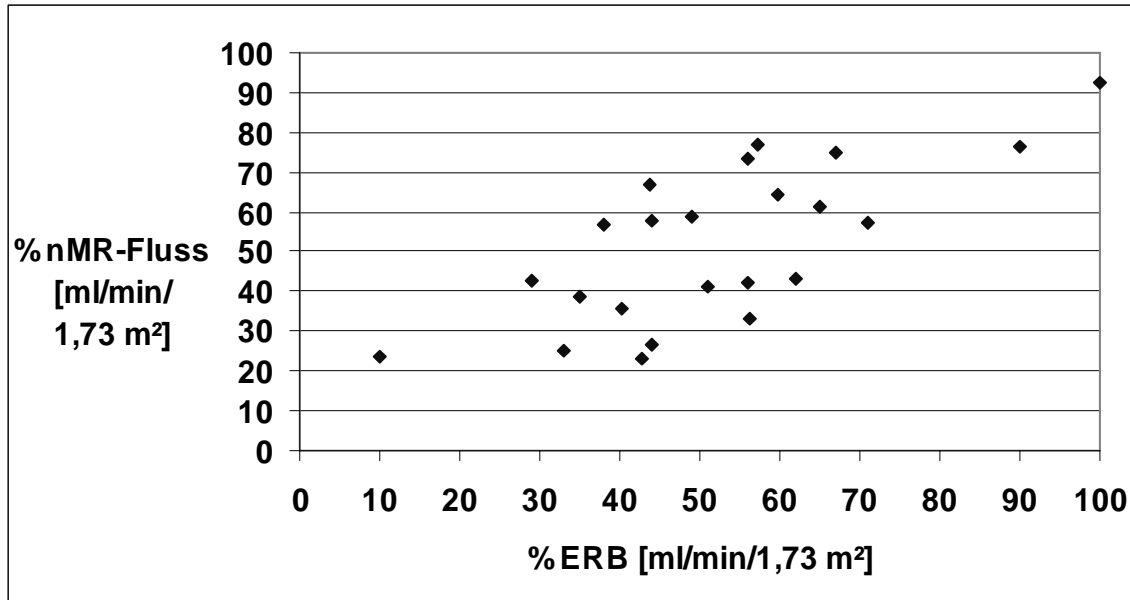


Abbildung 9: Korrelation seitengetrennter prozentualer nMR-Fluss und seitengetrennter prozentualer ERB, n = 23 Nierenarterien und Nieren

Korrelationskoeffizient = 0,72

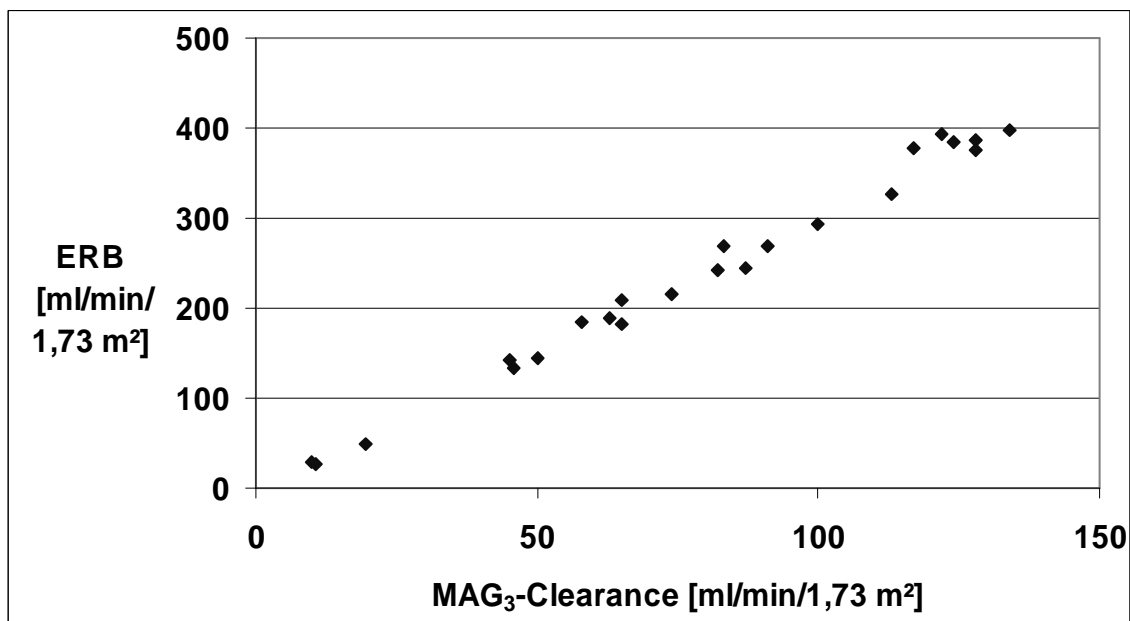


Abkürzungen:

%nMR-Fluss = seitengetrennter prozentualer Anteil am nMR-Fluss eines Patienten, %ERB = seitengetrennter prozentualer Anteil am ERB eines Patienten

Abbildung 10: Korrelation ERB und MAG₃-Clearance, n = 23 Nieren

Korrelationskoeffizient = 0,995



3.5 Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Die Datenauswertung erfolgte für 6 Patienten mit mindestens einer hämodynamisch wirksamen NAS $\geq 70\%$ und 6 Studienteilnehmer ohne Stenose (Verengung = 0%). Es wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede vorliegen.

3.5.1 Abdomensonographie; Nierengröße

Bis auf 2 Nieren waren alle normal groß (Nierenlänge > 90 mm, Nierenbreite > 40 mm). Bei einem Patienten lag eine einseitige Schrumpfniere (Nierenlänge = 77 mm, Nierenbreite = 42 mm) vor, bei einem anderen eine einseitig vergrößerte Niere (Nierenlänge = 148 mm, Nierenbreite = 75 mm).

Die Nierenlänge konnte bei allen Patienten bestimmt werden, bei einer Patientin nur einseitig. Sie betrug im Mittel $105,5 \pm 11,41$ mm (Minimum = 77 mm, Maximum = 148 mm). Für Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS wurden nur für die linke Seite im Mittel kürzere Nieren gefunden. Der Unterschied zwischen der mittleren Nierenlänge rechts und links war nicht signifikant.

Tabelle 15: Nierenlänge; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Nieren, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds $\geq 70\%$ NAS	p
n	6	6	
m \pm SD links	107,2 \pm 9,1 mm	105,8 \pm 24,1 mm	0,9
m \pm SD rechts	105,2 \pm 3,9 mm	110,7 \pm 11,4 mm	0,29

Die Nierenbreite konnte bei allen Patienten bestimmt werden, davon bei 2 Patienten nur einseitig. Sie betrug im Mittel $51,9 \pm 7,39$ mm (Minimum = 38 mm, Maximum = 75 mm). Im Mittel beidseitig schmalere Nieren wurden bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS nicht gefunden. Zwischen der Breite der linken beziehungsweise rechten Nieren war kein signifikanter Unterschied messbar.

Tabelle 16: Nierenbreite; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Nieren, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds \geq 70% NAS	p
n	6	links 6, rechts 5	
m \pm SD links	54,3 \pm 3,5 mm	55,5 \pm 11,4 mm	0,82
m \pm SD rechts	51,2 \pm 5,7 mm	47,2 \pm 4,3 mm	0,23

3.5.2 Dopplersonographie; Widerstandsindizes

Wegen schlechter Anlotbedingungen konnten die Widerstandsindizes (RI) nur bei 16 Patienten bestimmt werden, davon bei zweien nur einseitig. Der Mittelwert für alle Nieren lag bei $0,68 \pm 0,085$ (Minimum = 0,49, Maximum = 0,79). Für Nieren mit einer hochgradig stenosierte NAS \geq 70% lag der Mittelwert bei $0,65 \pm 0,075$ (Minimum = 0,53, Maximum = 0,73). Für Nieren, deren Nierenarterie nicht stenosiert war, lag der Mittelwert bei $0,65 \pm 0,096$ (Minimum = 0,49, Maximum = 0,79).

Eine Seitendifferenz $> 5\%$ wurde bei 5 Patienten gemessen. Davon hatten 2 Patienten eine hochgradige NAS, einer eine mittelgradige und 2 Personen gar keine Stenose. In 2 Fällen lag der niedrigere Wert auf der Seite der höheren Stenose.

3.5.3 Duplex- / Dopplersonographie; Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke konnte bei 17 Patienten bestimmt werden. Die mittlere Dicke betrug $0,797 \pm 0,153$ mm (Minimum = 0,5 mm, Maximum = 1,1 mm). Die Intima-Media-Schicht der Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS maß stets $\geq 0,8$ mm und war somit pathologisch verdickt. Zudem war die Carotiswand im Mittel dicker als bei den Studienteilnehmern, die beidseits keine NAS hatten. Unter diesen fand sich bei der Hälfte der Patienten beidseits eine $IMD \geq 0,8$ mm. Zwischen der mittleren IMD der rechten und linken Arteria carotis communis von Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS und Patienten ohne Stenose lag kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 17: Intima-Media-Dicke; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds $\geq 70\%$ NAS	p
n	6	4	
m \pm SD links	0,77 \pm 0,12 mm	0,8 \pm 0,14 mm	0,7
m \pm SD rechts	0,73 \pm 0,21 mm	0,8 \pm 0 mm	0,55

3.5.4 Hormonstatus

Die Reninaktivität im Plasma wurde unter Belastungsbedingungen bei 18 Patienten bestimmt. Der mittlere Wert betrug $4,73 \pm 5,194$ ng Ang₁/ml/h (Minimum = 0,08 ng Ang₁/ml/h, Maximum = 17,27 ng Ang₁/ml/h). Als Normbereich galten Werte zwischen 0,15 und 2,12 ng Ang₁/ml/h. 9 der untersuchten Patienten wiesen eine erhöhte Reninaktivität auf, davon jedoch nur ein Patient mit einer hämodynamisch wirksamen NAS, aber 3 Patienten ohne Stenose. Bei

3 Patienten wurden erniedrigte Werte gemessen, darunter auch bei einem Patienten mit einer NAS $\geq 70\%$. Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS hatten eine niedrigere mittlere Reninaktivität als Patienten ohne NAS. Es lag aber kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 18: Reninaktivität [ng Ang₁/ml/h]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds $\geq 70\%$ NAS	p
n	6	5	
m \pm SD	4,2 \pm 4,5	1,6 \pm 2,3	0,26

Die Aldosteronkonzentration im Plasma konnte bei 18 Patienten bestimmt werden. Der Mittelwert lag bei 202,2 \pm 85,42 pg/ml (Minimum = 84 pg/ml, Maximum = 363 pg/ml). Der Normbereich wurde vom Hersteller des verwendeten Assays mit 40 bis 310 pg/ml angegeben. 3 Patienten hatten pathologisch erhöhte Werte. Von diesen Patienten hatten 2 Personen keine Stenose. Beide hatten einen ACE-Hemmer eingenommen. Der dritte Patient hatte eine hämodynamisch wirksame NAS, er hatte weder ACE-Hemmer noch AT₂-Rezeptorantagonist eingenommen. Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS wiesen im Mittel eine geringere Aldosteronkonzentration im Plasma auf als Patienten ohne Stenose. Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 19: Aldosteron [pg/ml]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds ≥ 70% NAS	p
n	6	5	
m ± SD	244,2 ± 81,1	225 ± 104,5	0,74

3.5.5 Laborstatus

3.5.5.1 Kreatininkonzentration im Serum

Das Serumkreatinin lag im Mittel bei $1,44 \pm 0,87$ mg/dl (Minimum = 0,5 mg/dl, Maximum = 3,5 mg/dl). Nur bei den Patienten mit einer CN (n = 6) fanden sich erhöhte Werte $\geq 1,2$ mg/dl. Hier lag das Serumkreatinin im Mittel bei $2,43 \pm 0,97$ mg/dl. Bei Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS wurde ein niedrigeres mittleres Serumkreatinin gemessen als bei Patienten ohne Stenose. Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 20: Serumkreatinin [mg/dl]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds ≥ 70% NAS	p
n	6	6	
m ± SD	1,43 ± 1,01	1,22 ± 0,45	0,64

3.5.5.2 24h-Sammelurin

Bei insgesamt 17 Patienten konnte die Proteinkonzentration im 24h-Sammelurin bestimmt werden. Die mittlere Eiweißkonzentration lag bei $0,15 \pm 0,20$ g/l (Minimum = 0,02 g/l, Maximum = 0,84 g/l) beziehungsweise bei $406,53 \pm 793,38$ mg/24h (Minimum = 50 mg/24h, Maximum = 3190 mg/24h). 6 Studienteilnehmer hatten eine Proteinurie (Eiweißausscheidung > 150 mg/24h) mit einem mittleren Wert von $850 \pm 1169,43$ mg/24h, davon hatten 4 Patienten eine CN. Insgesamt betrug die mittlere Eiweißkonzentration bei den Patienten mit einer CN $946 \pm 1285,43$ mg/24h. Bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS wurde im Mittel eine etwas höhere Proteinkonzentration gemessen als bei Personen ohne Stenose. Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 21: Proteinkonzentration im 24h-Sammelurin [g/l]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds \geq 70% NAS	p
n	5	6	
m \pm SD	$0,12 \pm 0,11$	$0,13 \pm 0,13$	0,91

Die Albuminkonzentration im Sammelurin konnte bei 17 Patienten bestimmt werden. Der mittlere Wert lag bei $55,9 \pm 150,7$ mg/l (Minimum = 2 mg/l, Maximum = 624 mg/l). 5 Patienten hatten eine Albuminurie (Albuminausscheidung > 20 mg/l). Der Mittelwert lag bei diesen Patienten bei $190,36 \pm 255,24$ mg/l. Alle Patienten mit einer CN hatten eine Albuminurie.

Die Kreatinin-Clearance von 17 Patienten lag im Mittel bei $78,19 \pm 28,05$ ml/min/1,73 m² (Minimum = 22,6 ml/min/1,73 m², Maximum = 117,6 ml/min/1,73 m²). Bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS wurden niedrigere Werte gefunden. Der Unterschied zu Patienten ohne Stenose war nicht signifikant. Die Stadienverteilung nach K/DOQI zeigt Tabelle 23.

Tabelle 22: Normierte Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m²]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds \geq 70% NAS	p
n	5	6	
m \pm SD	82,3 \pm 34,4	71,1 \pm 22,6	0,53

Tabelle 23: Stadienverteilung nach K/DOQI anhand der Kreatinin-Clearance

Abkürzungen:

Krea-Clearance = Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m²]

K/DOQI Stadium	Nierenfunktion	Krea-Clearance	Anzahl Patienten
1	normal	≥ 90	7
2	geringgradig	60 bis 89	6
3	mittelgradig	30 bis 59	3
4	schwer	15 bis 29	1

3.5.6 Blutdruck nach Riva Rocci

Der mittlere systolische Blutdruck konnte bei 18 Patienten gemessen werden und lag bei $152,1 \pm 25,5$ mmHg (Minimum = 105,5 mmHg, Maximum = 190

mmHg). Er war bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS höher als bei Patienten ohne Stenose. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht gefunden.

Tabelle 24: Systolischer Blutdruck [mmHg]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds \geq 70% NAS	p
n	6	5	
m \pm SD links	143,2 \pm 28,6	157,6 \pm 23,4	0,39
m \pm SD rechts	144,8 \pm 31,1	159,4 \pm 27	0,43

Der mittlere diastolische Blutdruck konnte bei 18 Patienten bestimmt werden und lag bei 83,1 \pm 10,7 mmHg (Minimum = 62 mmHg, Maximum = 100 mmHg). Er war bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS im Mittel geringfügig niedriger. Es fand sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 25: Diastolischer Blutdruck [mmHg]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds \geq 70% NAS	p
n	6	5	
m \pm SD links	87,2 \pm 14,5	86,4 \pm 4,6	0,91
m \pm SD rechts	84,8 \pm 12,4	84,6 \pm 4,6	0,97

3.5.7 Antihypertensiva

Die Anzahl der Antihypertensiva aller Studienpatienten (ACE-Hemmer, AT₂-Rezeptorantagonisten, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, Alpha-Blocker, Vasodilatoren, Diuretika) betrug im Mittel 2,7 Präparate (Minimum = 0, Maximum = 5). Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS nahmen im Mittel 3 Antihypertensiva ein, Personen ohne Stenose im Mittel 1,7 Präparate.

3.5.8 Alter

Die Patienten waren im Mittel $57,1 \pm 12,4$ Jahre alt (Minimum = 29 Jahre, Maximum = 71 Jahre). Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS waren im Mittel 12,9 Jahre älter als Personen ohne Stenose, der Altersunterschied war nicht signifikant.

Tabelle 26: Alter [Jahre]; Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

Abkürzungen:

n = Patienten, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bds = beidseitig, p = p-Wert

	keine NAS	einseitig / bds \geq 70% NAS	p
n	6	6	
m \pm SD	48,8 \pm 15,8	61,7 \pm 10,2	0,13

4. DISKUSSION

In dieser Studie sollte die native MR-Phasenkontrastflussmessung als nicht-invasive und risikoarme Methode ohne Strahlenbelastung zur Detektion einer NAS im Vergleich zur Nierenfunktionsszintigraphie geprüft werden. Dazu wurde der seitengetrennte Blutfluss in den Nierenarterien gemessen und mit der seitengetrennten MAG_3 -Clearance sowie dem effektiven renalen Blutfluss (ERB) verglichen. Zur Auswertung wurden die Nierenarterien nach ihrem Stenosegrad in Gruppen eingeteilt (NAS-Gruppe 1 → keine Stenose und geringgradige NAS bis 29%; NAS-Gruppe 2 → mittelgradige NAS von 30 bis 69%; NAS-Gruppe 3 → hochgradige NAS von 70 bis 100%).

Außerdem wurden die Patienten mit mindestens einer hämodynamisch wirksamen NAS auf klinische Auswirkungen der Stenose hin untersucht, indem ihre Sonographie-, Labor- und Blutdruck-Befunde mit denen von Patienten ohne Stenose verglichen wurden.

4.1 Magnetresonanztomographie und MR-Phasenkontrastflussmessung

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit mithilfe der MRT den Blutfluss in der Nierenarterie abhängig vom Herzzyklus untersucht:

Lundin et al haben den Blutfluss in den Nierenarterien gesunder Probanden unter 30 Jahre ohne Gabe von Kontrastmittel bestimmt. Sie fanden dabei in der rechten Nierenarterie einen mittleren absoluten Blutfluss von 577 ± 22 ml/min, in der linken einen mittleren absoluten Fluss von 575 ± 32 ml/min. Der Gesamtfluss lag bei 1152 ± 44 ml/min (GE 1,5 T Signa, General Electric, Milwaukee, WI, USA; maximum velocity sensitivity: 60-90 cm/s; TR/TE: 30/13, slice thickness: 4 mm, field-of-view: 25 cm; pulse: 30°, acquisition matrix 256 x 128, NEX: 4) (39).

Sommer et al untersuchten ebenfalls gesunde Probanden im Alter von 29 bis 68 Jahren. Sie konnten nativ einen absoluten mittleren Gesamtfluss von 1370 ± 66 ml/min messen (flip angle: 30° ; TR: 30 ms; TE: 15 ms; field-of-view: 32 cm; acquisition matrix: 256 x 128 pixels) (79).

Schoenberg et al untersuchten in einer Studie normotensive Probanden ohne bekannte renale Vorerkrankungen und mit einem mittleren Alter von 28 ± 5 Jahren. Sie maßen einen nativen mittleren absoluten Blutfluss von 650 ± 173 ml/min je Niere. Zudem untersuchten sie Patienten mit einer gesicherten NAS. Bei einem Stenosegrad von 30% lag die mittlere Durchblutung bei 533 ml/min, bei 50%iger NAS lag sie bei 526 ml/min und bei einer hochgradigen NAS von 80% fand sich eine deutliche Flussreduktion auf 184 ml/min. Schoenberg et al beschrieben, dass der Blutfluss erst bei einem Stenosegrad von mehr als 60% signifikant abnahm (Magnetom SP 4000 und Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland; TR / TE / FOV / TH / matrix / NEX / BW: 13-16 ms / 5-6 ms / 2-20-240 mm / 6 mm / 192-256 x 256 pixels / 1 / 195 Hz/pixel; VENC: 155 cm/s). Sie konnten in dieser Studie Stenosen von über 50% mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 94% im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie erkennen. Alle Patienten mit einer NAS > 50% wurden richtig erkannt, dagegen wurden in 37% der Fälle nicht-stenosierte Gefäße als geringgradige Stenosen eingestuft und damit überschätzt (72).

Im Gegensatz zur konventionellen beziehungsweise digitalen Subtraktionsangiographie und zur CT-Angiographie lassen sich durch MR-Phasenkontrastflussmessungen auch funktionelle Parameter des Blutflusses in der Nierenarterie erfassen (72, 73). Mithilfe des Flussprofils kann der Stenosegrad sicherer beurteilt und die Variabilität zwischen den Ergebnissen verschiedener Untersucher reduziert werden (71). Das normale Flussprofil hat 4 Kurvenabschnitte: einen frühsystolischen Peak, eine frühsystolische Inzisur, einen hauptsystolischen Peak und einen diastolischen Blutfluss (71, 72). Fällt das Maximum des frühsystolischen Peaks unter das des hauptsystolischen, so ist die Grenze der autoregulativen Kapazität erreicht. Dies wurde von Schoenberg et al im Tierversuch erst bei Stenosen von etwa 80% beobachtet. Es kam zur

Abflachung des Flussprofils und zu einer deutlichen Einschränkung des renalen Mittelflusses (71, 72).

Andere Studien konnten dagegen keinen deutlichen Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Blutfluss finden: De Haan et al fanden lediglich einen Korrelationskoeffizienten von 0,36. Sie maßen bei Patienten mit einseitiger NAS keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Blutfluss in der stenosierten Arterie und dem im gesunden Gefäß. Sie vermuteten, dass die schlechte Korrelation an dem fehlenden Kontrastmittel liegen könnte oder daran, dass die Flusskurve nicht ausgewertet wurde (1,5 T Gyroscan NT, Philips Medical Systems, Best, Niederlande; TR / TE: 14 / 6; flip angle: 20°, FOV: 300 x 210 mm; slice thickness: 6 mm; acquisition matrix: 256 x 108; VENC: 120 cm/s) (20).

In unserer Studie lag der absolute Blutfluss zwischen 50 und 680 ml/min. Für Nierenarterien ohne Stenose konnte ein mittlerer absoluter Fluss von $448,9 \pm 149,2$ ml/min bestimmt werden. Diese Werte waren damit niedriger als die der vorherigen Studien. Allerdings hatten die in unserer Studie untersuchten Patienten alle eine essentielle oder renale Hypertonie, während die MR-Flussmessungen von Sommer et al, Lundin et al und Schoenberg et al (39, 72, 79: siehe oben) bei normotensiven Probanden durchgeführt worden sind. Es ist möglich, dass diese Tatsache in unserer Studie zu einem vergleichsweise niedrigeren Fluss geführt hat. Möglicherweise lagen Gefäßschäden und Ablagerungen in den Gefäßen im Sinne einer Nephrosklerose vor.

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Schoenberg et al (72: siehe oben) kann festgestellt werden: Bei Patienten, bei denen vor der Studienteilnahme eine NAS von etwa 30% diagnostiziert worden war, konnten absolute Flüsse von 430 ml/min (NAS = 0 bis 29%), 320 ml/min (NAS = 30%), 640 ml/min (NAS = 30%) und 230 ml/min (NAS = 40%) gemessen werden. Der Mittelwert dieser 4 Patienten lag bei $405 \pm 176,7$ ml/min. Bei 3 Patienten wurde eine NAS von etwa 50% festgestellt. Hier lagen die gemessenen Werte bei 310 ml/min, 270 ml/min, 220 ml/min (NAS jeweils 50%) und 280 ml/min (NAS = 55%). Für diese Patienten konnte ein Mittelwert von $270 \pm 37,4$ ml/min bestimmt werden. Ein

Patient hatte eine NAS von 80%. Sein Fluss lag bei 140 ml/min. Der Fluss durch die hochgradig stenosierte Nierenarterie erreichte also ähnliche Werte wie bei Schoenberg et al. Allerdings nahm der Blutfluss in unserer Studie schon bei Stenosen von etwa 50% deutlich ab. Das spiegelt sich auch in den mittleren Flüssen der einzelnen NAS-Gruppen wider: Für die NAS-Gruppe 1 lagen die absoluten Werte bei $448 \pm 145,3$ ml/min, für die NAS-Gruppe 2 bei $331,3 \pm 145,4$ ml/min und für hochgradige NAS $\geq 70\%$ bei $186,3 \pm 108,9$ ml/min. Um die gemessenen MR-Flüsse der verschiedenen Patienten vergleichen zu können und um sie der seitengetrenten MAG_3 -Clearance [ml/min/1,73 m²] gegenüberzustellen, wurden die MR-Flüsse auf die Standardkörperoberfläche von 1,73 m² normiert. In unserer Studie lag ein signifikanter Unterschied zwischen dem seitengetrenten mittleren normierten MR-Fluss (nMR-Fluss) der NAS-Gruppe 1 und 3 vor. Zusätzlich konnte bereits für mittelgradige NAS ein deutlicher Abfall des seitengetrenten mittleren nMR-Flusses gemessen werden. Nach Ausschluss der Nierenarterien von chronisch insuffizienten Nieren konnten sogar mittelgradige NAS signifikant von geringgradigen Stenosen unterschieden werden.

In unserer Studie konnte die Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer hochgradigen NAS aus statistischen Gründen nicht berechnet werden. Mithilfe einer ROC-Kurve war es jedoch möglich, den prozentualen Anteil aller richtig erkannten hochgradigen NAS $\geq 70\%$ zu schätzen: Unter Einschluss aller Patienten wurden 89,7% der hämodynamisch wirksamen NAS richtig erkannt, nach Ausschluss der Nierenarterien von Nieren mit einer CN 93,9%. Diese Ergebnisse passen gut zu denen von Schoenberg et al.

4.1.1 Einschränkungen und Fehlerquellen

Bei einer Flussmessung wird die Messachse senkrecht auf die Nierenarterie gelegt. Liegt die Achse allerdings stark schräg, so ist eine Fehlbestimmung des Blutflusses möglich. Dabei ändert sich der Messwert mit dem Cosinus der Abweichung von der Senkrechten. Bei kleinen Abweichungswinkeln wird dieser

Fehler aber durch die schräge und damit größere Schnittfläche ausgeglichen. Eine schräge Messachse kann durch intraarterielle Stents verursacht werden: In Nierenarterien werden Metall-Stents eingesetzt, die im MR-Bild Auslöschungsartefakte verursachen. Dadurch lässt sich die Messachse schwieriger korrekt platzieren.

Um Herzfrequenz-Schwankungen während der Messung zu berücksichtigen, wurde der Messzeitraum kürzer als das RR-Intervall gewählt. Damit werden etwa 10% des diastolischen Blutflusses nicht erfasst, was jedoch aufgrund des geringen diastolischen Flussvolumens nur etwa 1 bis 2% des Blutflusses ausmacht.

Der Partialvolumeneffekt wird durch eine mangelnde Auflösung des Nierenarterien-Umrisses durch die Pixel verursacht. Dabei sind diejenigen Pixel, die den Rand der Nierenarterie darstellen, nur teilweise vom Blutgefäß ausgefüllt. Der Blutfluss wird deshalb zu niedrig bestimmt. Da aber besonders am Rand eines Gefäßes im Vergleich zur Mitte wenig Blut fließt, kann auch dieser Fehler als sehr gering angenommen werden.

Das Velocity Encoding (VENC) ist ein geschwindigkeitskodierender Wert, der je nach der erwarteten Flussgeschwindigkeit möglichst gut eingestellt sein muss. Für schnellen Fluss werden hohe VENC-Werte gewählt, für langsamen Fluss dagegen tiefe Werte. Weicht der tatsächliche Blutfluss vom erwarteten Fluss deutlich ab, dann kann es zu einem Messfehler kommen. Dieser Fehler wurde durch sorgfältige Überwachung der Messung verhindert.

Veratmungsartefakte können zu einer Überschätzung der Gefäßfläche führen und damit den ermittelten Blutfluss rechnerisch fälschlicherweise erhöhen (16, 71). Da sich jedoch alle Patienten an die Atemstopps gehalten haben, konnten Bewegungen der Gefäßfläche weitgehend vermieden werden. Trotzdem wurde bei der Auswertung darauf geachtet, dass die ROI stets korrekt auf dem Gefäß platziert war.

Mit dem MRT werden Stenosegrade häufig überschätzt, vergleicht man sie mit Befunden einer konventionellen oder digitalen Subtraktionsangiographie (64, 72, 80): Mit einer MR-Angiographie kann man den Stenosegrad weniger genau beurteilen. Turbulenzen führen häufig zu Signalauslöschungen im MR-Angiogramm. So haben etwa Schoenberg et al nicht-stenosierte Gefäße in 37% der Fälle fälschlicherweise als geringgradige NAS überschätzt (72). Da bei 7 Patienten unserer Studie die Stenosegrade anhand von MR-Angiographien ermittelt wurden, ist es möglich, dass dieser Fehler aufgetreten ist. Da exakte Stenosegrade nicht bestimmt werden konnten, wurden NAS-Gruppen (geringgradige, mittelgradige und hochgradige NAS) gebildet.

In unserer Studie wurde die Flussmessung ohne Kontrastmittel durchgeführt. Damit konnten Nebenwirkungen vermieden werden, möglicherweise wurden die Ergebnisse aber ungenauer: Einige Studien haben gezeigt, dass durch den Einsatz des nierenfreundlichen Kontrastmittels Gadolinium-DTPA (62, 75) Veratmungseffekte vermieden, ein Signalverlust in kleinen Gefäßen verhindert und die Gefäße besser dargestellt werden können als unter Nativ-Bedingungen (73). Die Stenose kann damit genauer visualisiert, die Flussmessung besser geplant und die Gefahr einer Fehljustierung der Messachse verringert werden. Die Kombination von MR-Angiographie und Phasenkontrastflussmessung ermögliche damit eine genauere Beurteilung des Stenosegrades einer NAS als in der Nativ-Aufnahme und eine signifikant niedrigere Befundvariabilität zwischen verschiedenen Untersuchern (74). Andere konnten nach Kontrastmittelgabe keine erhöhte Sensibilität und Spezifität erkennen (44).

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang eine Studie von van Onna et al. Sie konnten zeigen, dass eine Symmetrie des quantitativen Blutflusses auch bei beidseits frei durchgängigen Nierenarterien nicht unbedingt gegeben sein muss: Patienten mit einer essentiellen Hypertonie und keinerlei Stenosierung der Nierenarterie wiesen in bis zu 51% der Fälle eine Seitendifferenz des Blutflusses um über 25% auf. Die Ursache konnte nicht ermittelt werden. Dabei floss in der rechten Nierenarterie insgesamt weniger Blut als in der linken. Dies

fürte zu einer erhöhten Rate an fälschlicherweise diagnostizierten NAS in der Nierenfunktionsszintigraphie mit MAG_3 (50). In unserer Studie lag die Seitendifferenz der MR-Flüsse bei den Patienten ohne Stenose bei maximal 10% (maximale Seitendifferenz = 45 zu 55%).

4.2 Nierenfunktionsszintigraphie; MAG_3 -Clearance und ERB

Die mittlere MAG_3 -Clearance und der mittlere ERB zeigten in unserer Studie für geringgradige und mittelgradige NAS im Mittel nahezu keine Veränderung und fielen erst bei hochgradigen Stenosen ab. Das änderte sich auch nicht nach Ausschluss der Nieren mit einer CN.

Der Grund für den späten Abfall der Clearance und des ERB könnte in der nativen Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie liegen, deren Aussagekraft zur Diagnose einer NAS eingeschränkt ist: In nativen Untersuchungen ohne Gabe eines ACE-Hemmers wie Captopril bleiben besonders mittelgradige Stenosen häufig unerkannt, da sie durch das Renin-Aldosteron-Angiotensin-System noch kompensiert werden können. Dieser Mechanismus beruht auf einer vermehrten Produktion von Renin und Angiotensin 2, das durch eine Vasokonstriktion des Vas efferens die GFR erhöht und damit die normale quantitative Ausscheidung des Radiopharmakons gewährleistet. Bei hochgradigen „dekompensierten“ Stenosen ist dies nicht mehr möglich, weshalb sie meist schon in der nativen Untersuchung durch eine deutlich verzögerte Aktivitätsabnahme auffallen. Ein ACE-Hemmer hebt die kompensatorische Konstriktion des Vas efferens des Nierenkörperchens dagegen auf: Die GFR und die MAG_3 -Clearance nehmen ab. Durch die Gabe eines ACE-Hemmers wie Captopril können deshalb auch mittelgradige Stenosen erfasst werden (2, 55, 56, 70). In unserer Studie nahmen während der nativen Nierenfunktionsszintigraphie 5 Patienten einen ACE-Hemmer, 4 einen AT_2 -Rezeptorantagonisten und 2 Teilnehmer beide Wirkstoffe im Rahmen ihrer antihypertensiven Therapie ein. Die während einer Captopril-Szintigraphie verabreichte Dosis beträgt in der Nuklearmedizinischen Abteilung der

Universitätsklinik Tübingen 50 mg Captopril. Keiner der Studienpatienten nahm jedoch diesen Wirkstoff ein. Es ist fragwürdig, ob ein anderer ACE-Hemmer oder AT₂-Rezeptorantagonist die gleichen Effekte wie Captopril in der Nierenfunktionsszintigraphie hervorrufen kann. Zudem sollte eine Dauertherapie zu einem konstanten Blutspiegel des Arzneimittels führen, während der Captopril-Test eine sehr hohe Dosis nach ACE-Hemmer-Karenz voraussetzt. Aus diesem Grund wurden für die jeweiligen Patienten unserer Studie trotz Einnahme eines ACE-Hemmers und / oder AT₂-Rezeptorantagonisten bei den nativ durchgeführten Nierenfunktionsszintigraphien keine Effekte im Sinne eines Captopril-Tests erwartet. Alle Nierenfunktionsszintigraphien wurden deshalb als nativ ausgewertet. Wäre tatsächlich Captopril eingesetzt worden, dann wären die mittelgradigen NAS wahrscheinlich durch einen Abfall der MAG₃-Clearance erkannt worden.

Für eine hämodynamisch wirksame NAS sprechen eine ausgeprägte Nuklidretention mit langsamem Aktivitätsanstieg und eine erheblich verzögerte Eliminationsphase und Harnaktivitätsanflutung (56, 83). Passend dazu lag in unserer Studie bei insgesamt 5 Patienten eine Nuklidretention als Hinweis auf eine Parenchymschädigung vor. Davon zeigten 3 Patienten, alle mit einer CN, eine beidseitige Retention. Insgesamt waren 5 hochgradige NAS, 2 mittelgradige und eine geringgradige Stenose beteiligt. Die MAG₃-Clearance lag unter dem altersentsprechenden Normwert.

Die Sensitivität und Spezifität zur Erfassung einer hämodynamisch wirksamen NAS wird für die Captopril-Szintigraphie mit etwa jeweils 90% angegeben (2, 26, 55). In unserer Studie erreichten wir mithilfe einer ROC-Kurve ähnliche Ergebnisse: Unter Einschluss aller Patienten wurden 78,6% aller NAS \geq 70% richtig erkannt, ohne Nieren mit einer CN jedoch 91,7%.

4.2.1 Einschränkungen und Fehlerquellen

Die seitengetrennte MAG_3 -Clearance wird als Äquivalent zur seitengetrenten Nierenfunktion angesehen. Daher kommen als Ursache für eine starke Abnahme der MAG_3 -Clearance nicht nur NAS, sondern auch Nierenschäden infrage, die zum Beispiel durch Durchblutungsstörungen oder Nierenparenchymkrankungen entstanden sein können und die Nierenfunktion beeinträchtigen. Die Nierenfunktion jedes Patienten unserer Studie wurde deswegen untersucht und die Ergebnisse der chronisch insuffizienten Nieren in einer gesonderten Auswertung berücksichtigt.

In früheren Studien sind bei Wiederholungsmessungen Differenzen bei nativ gemessener MAG_3 -Clearance aufgetreten. So fanden Werner et al bei Mehrfachmessungen einen Wiederholungsfehler von bis zu 11,7% (88). Piepsz et al fanden sogar einen mittleren Unterschied von $20 \pm 25\%$. In 6 Fällen lag die Differenz dabei unter 12%, bei 4 Patienten zwischen 15 und 40% und bei 2 Personen sogar bei über 60%. Als mögliche Ursachen wurden methodische Probleme diskutiert. In Frage kamen Verunreinigungen des MAG_3 -Kits oder variable Protein-Bindungen. Auch physiologische Einflüsse, zum Beispiel Schwankungen des Urin-pH-Werts oder Stress, wurden vermutet (57). In unserer Studie wurde bei jedem Patienten nur einmal eine Nierenfunktionsszintigraphie durchgeführt. Somit kann keine Aussage über Wiederholungsfehler gemacht werden.

Problematisch scheinen beidseitige NAS zu sein. Piepenburg et al beschrieben, dass die Szintigraphie-Befunde solcher Patienten gehäuft falsch-positiv sind (55, 56). In unserer Studie hatten 5 Patienten eine beidseitige NAS. 3 dieser Studienteilnehmer hatten zusätzlich eine CN, so dass es schwierig zu beurteilen war, inwieweit die MAG_3 -Clearance nur durch die NAS beeinträchtigt wurde. Bei 4 Patienten lag die Gesamt-Clearance aber unter dem altersentsprechenden Normwert. Bis auf eine Ausnahme wurde die niedrigere

Clearance zudem auf der Seite der höheren NAS gefunden. Das deutet darauf hin, dass unsere Ergebnisse von Patienten mit beidseitigen NAS valide waren.

4.3 Der Einfluss von parenchymaler Nierenschädigung

Frühere Studien haben gezeigt, dass eine NAS und eine ischämische Nephropathie eine Niereninsuffizienz (15, 21, 68, 77) bis hin zum terminalen Stadium fördert (21, 68): Coen et al beschreiben, dass Patienten mit NAS häufiger niereninsuffizient sind als Personen ohne Stenose (12). Bei NAS > 50% war der Unterschied signifikant (13). Bei 5 bis 15% aller Patienten, die pro Jahr an einer terminalen Niereninsuffizienz erkranken, wird als Ursache eine arteriosklerotische renovaskuläre Erkrankung vermutet (42, 68). Weiterhin wurde die Entstehung einer hypertensiven Nephrosklerose beschrieben, die auf Schädigungen der Nierengefäße durch Hyalinosen und myointimale Hyperplasie sowie auf tubulointerstitiellen Fibrosen und geschädigten Glomerula beruht. Dies kann zu einer Verkleinerung der Gefäßdurchmesser und zu einer distalen Ischämie führen (40, 42).

In unserer Studie wurden für alle NAS-Gruppen im Mittel höhere Werte für den nMR-Fluss, die MAG₃-Clearance und den ERB gemessen, wenn die Nieren mit einer CN und deren Nierenarterien ausgeschlossen wurden. Dadurch konnte in der MR-Phasenkontrastflussmessung nicht nur zwischen geringgradigen und hochgradigen NAS, sondern zusätzlich zwischen geringgradigen und mittelgradigen NAS ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Es ist wahrscheinlich, dass die Nierenschädigung bei den betroffenen Patienten mit einer CN eine distale Ischämie und einen verminderten Blutfluss in der Nierenarterie und in der Niere verursacht hat. Die Analyse mithilfe von ROC-Kurven für den nMR-Fluss, die MAG₃-Clearance und den ERB ergab einen höheren Anteil richtig erkannter signifikanter NAS, wenn die Messwerte der chronisch insuffizienten Nieren und ihre Nierenarterien ausgeschlossen wurden. Eine Niereninsuffizienz scheint damit die Erkennung einer hämodynamisch

wirksamen Stenose zu erschweren. Schon früher ist beschrieben worden, dass der Blutfluss von einer Niereninsuffizienz und parenchymalen Schädigungen beeinflusst werden kann und dann nicht mehr sicher auf eine NAS zurückzuführen ist (73). Nierenschäden sollten deshalb bei der Beurteilung einer Stenose mithilfe von MR-Phasenkontrastflussmessungen berücksichtigt werden. Unsere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass eine CN auch die MAG_3 -Clearance und den ERB beeinflusst.

4.4 ACE-Hemmer und AT_2 -Rezeptorantagonisten

Angiotensin 2 bewirkt am Vas efferens der Glomerula eine Vasokonstriktion. Es steigert die GFR sowie die Durchblutung der Niere. ACE-Hemmer und AT_2 -Rezeptorantagonisten führen zu einer Abnahme von Angiotensin 2. Es wurde untersucht, ob diese Wirkstoffgruppen einen Einfluss auf den nMR-Fluss, die MAG_3 -Clearance oder den ERB haben. Einige Patienten hatten einen ACE-Hemmer und / oder AT_2 -Rezeptorantagonisten eingenommen, andere dagegen nicht. Nach diesem Kriterium wurden die Ergebnisse der jeweiligen Patienten verglichen. Weder für den nMR-Fluss, noch für die MAG_3 -Clearance oder den ERB zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Ein Einfluss dieser Wirkstoffgruppen auf die Messwerte unserer Studie konnte damit nicht gefunden werden. Allerdings ist die Stichprobe für eine valide Aussage zu klein.

4.5 MAG_3 -Clearance und ERB versus nMR-Fluss

Ein direkter Vergleich zwischen dem nMR-Fluss und der MAG_3 -Clearance bei NAS beziehungsweise dem nMR-Fluss und dem ERB bei NAS wurde bisher noch nicht angestellt. Deshalb gibt es keine Vergleichsdaten in der Literatur. Auch die Umrechnung der MAG_3 -Clearance in den ERB mit der in unserer Studie verwendeten Formel (siehe Kapitel 2.2.2) ist in der Literatur noch nicht

beschrieben worden, weshalb sich auch hier keine Vergleiche mit früheren Studien anstellen lassen.

In unserer Studie wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem seitengetrenten nMR-Fluss und der seitengetrenten MAG_3 -Clearance gefunden, die Korrelation war jedoch mit einem Koeffizienten von 0,37 gering. Auch eine Umrechnung der MAG_3 -Clearance in den ERB konnte die Korrelation nicht verbessern – der Korrelationskoeffizient für den nMR-Fluss und den ERB betrug lediglich 0,34.

Für die schlechte Korrelation könnte es mehrere Gründe geben:

Ein Grund könnte in der nativen Nierenfunktionsszintigraphie ohne Verwendung von Captopril liegen. Wäre eine Captopril-Szintigraphie durchgeführt worden, dann wäre es zu erwarten gewesen, dass auch mittelgradige NAS durch eine verminderte MAG_3 -Clearance auffallen. Sowohl unter Einschluss aller Nieren als auch nach Ausschluss solcher mit einer CN zeigte sich jedoch erst bei hochgradigen NAS ein deutlich erniedrigter Mittelwert. Der mittlere nMR-Fluss nahm aber im Gegensatz zur MAG_3 -Clearance und dem ERB bereits bei mittelgradigen Stenosen ab. Der mittlere nMR-Fluss der NAS-Gruppe 3 war zudem signifikant geringerer als für die NAS-Gruppe 1. Nach Ausschluss der Nierenarterien von Nieren mit einer CN war zusätzlich der mittlere nMR-Fluss der NAS-Gruppe 2 signifikant geringer als der von NAS-Gruppe 1. Für die MAG_3 -Clearance und den ERB konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den NAS-Gruppen gefunden werden.

Zudem war die MAG_3 -Clearance nicht bei allen Patienten auf der Seite der höheren Stenose geringer, wie es eigentlich zu erwarten gewesen wäre. 8 Patienten hatten eine beidseitige NAS mit seitenungleichen Stenosegraden. Bei einem dieser Patienten konnte einseitig keine Clearance gemessen werden. Von den verbleibenden 7 Studienteilnehmern war nur bei 5 Patienten die Clearance auf der Seite der höheren Stenose geringer.

Eine weitere wichtige Rolle könnten auch parenchymale Nierenschädigungen gespielt haben. Bei einer Studienpatientin mit einer CN zeigte sich folgende Konstellation: Links → mittelgradige NAS; ERB 26 ml/min/1,73 m²; nMR-Fluss 278 ml/min/1,73 m². Rechts → geringgradige NAS; ERB 48,2 ml/min/1,73 m²; nMR-Fluss 433 ml/min/1,73 m². Dem niedrigen ERB standen also viel höhere nMR-Flüsse gegenüber, selbst wenn man bedenkt, dass es sich um einen effektiven Blutfluss handelte. Denn nur 93% des Blutes, das durch die Nierenarterie strömt, fließt durch die Glomerula. Der Rest durchblutet das Stroma (23). Der errechnete ERB sollte damit etwa 7% niedriger sein als der Blutfluss in der Nierenarterie. Der ERB hängt rechnerisch von der MAG₃-Clearance ab, die direkt funktionelle Nierenschäden erfasst. Der niedrige ERB der Patientin legt den Schluss nahe, dass der ERB und die MAG₃-Clearance stärker von Nierenschäden abhängig sind als der nMR-Fluss. Denn schließlich erfolgte die Flussmessung in der Nierenarterie, die Nierenfunktionsszintigraphie dagegen im Organ. Dennoch wird anscheinend auch die Flussmessung von Nierenschäden beeinflusst: Es hat sich gezeigt, dass der mittlere nMR-Fluss für jede NAS-Gruppe höher war, wenn die Nierenarterien von Nieren mit einer CN ausgeschlossen wurden. Zudem konnte ein Korrelationskoeffizient von 0,72 für den seitengetrennten prozentualen ERB und den seitengetrennten prozentualen nMR-Fluss gefunden werden. Je schlechter die Nierenfunktion, desto weniger Blut floss also durch die Nierenarterie – oder je weniger Blut durch die Nierenarterie floss, desto schlechter war die Nierenfunktion. Verlässt man sich auf die Werte der Nierenfunktionsszintigraphie als Goldstandard, dann erscheinen die gemessenen nMR-Flüsse plausibel und valide.

4.6 Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS versus Patienten ohne Stenose

4.6.1 Abdomensonographie; Nierengröße

Frühere Studien haben gezeigt, dass eine NAS zu einer Verkleinerung der Nieren führt: Wolf et al fanden bei Patienten mit einer NAS > 70% signifikant kleinere Nieren als bei gesunden Probanden (76). Guzman et al konnten in einer Verlaufsstudie zeigen, dass die Nierenlänge bei NAS > 60% häufiger abnimmt als bei Personen ohne Stenose. Für eine Nierenverkürzung um 1 cm errechneten sie ein jährliches Risiko von 19% (19). Der Verlust von Nierenmasse wird als eine wichtige Folge von hochgradigen NAS angesehen (81).

In unserer Studie konnten wir bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS nicht eindeutig kleinere Nieren finden. Bei ihnen waren im Vergleich zu den Patienten ohne Stenose nur die linken Nieren im Mittel kürzer und die rechten schmaler. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Da jedoch jeweils nur 6 Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS und 6 Personen ohne Stenose in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, kann für unsere Studie keine valide Aussage gemacht werden.

4.6.2 Dopplersonographie; Widerstandsindizes

Schwerk et al konnten bei NAS eine 5%ige RI-Seitendifferenz signifikant häufiger feststellen als bei der Kontrollgruppe: Sie fanden eine Sensitivität und Spezifität von 82 und 92% (NAS > 50%) beziehungsweise eine von 100 und 94% (NAS > 60%). Bei beidseitigen NAS können die Stenosen allerdings unterschätzt werden (76). Andere Studien haben gezeigt, dass die Widerstandsindizes von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden können. Mostbeck et al haben einen signifikanten Einfluss der Herzfrequenz auf die Widerstandsindizes festgestellt – je höher sie war, desto niedriger war der RI

(45). Außerdem kann ein fälschlich erhöhter RI durch eine Kompression von außen, zum Beispiel bei der Untersuchung, oder durch einen niedrigen Blutdruck zustande kommen (61).

In unserer Studie konnte von 16 Untersuchten nur bei 5 Patienten eine Seitendifferenz $> 5\%$ festgestellt werden. In 2 Fällen lag dabei der niedrigere Wert auf der Seite der NAS beziehungsweise der höheren Stenose. Leider konnten bei 3 Patienten mit einer hochgradigen Stenose die Widerstandsindizes nur einseitig oder gar nicht gemessen werden, da die Dopplersignale nicht ableitbar waren. Aufgrund der wenigen Patientendaten kann deshalb in unserer Studie keine Aussage über die Genauigkeit der Methode zur Detektion einer NAS getroffen werden. Da aber auch bei 2 Patienten ohne Stenose ein Seitenunterschied von $> 5\%$ gemessen wurde, ist diese Methode möglicherweise nicht besonders geeignet.

4.6.3 Duplex- / Dopplersonographie; Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke gilt als Maß für eine Arteriosklerose und eignet sich zur Diagnose von frühen Gefäßwandveränderungen (3, 38, 82). Buller et al haben eine Assoziation zwischen Schäden der Arteria carotis und $NAS \geq 70\%$ gefunden (10). Park et al werteten Stenosen der Arteria carotis als einen signifikanten Faktor für eine renovaskuläre Erkrankung (53).

Es war zu vermuten, dass die Intima-Media-Schicht auch in unserer Studie bei Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS pathologisch verdickt ($\geq 0,8$ mm) oder zumindest breiter ist als bei Personen ohne Stenose. In unserer Studie hatten Patienten mit einer $NAS \geq 70\%$ tatsächlich eine dickere Intima-Media-Schicht. Die Patienten unserer Studie hatten alle, bis auf eine Person mit Verdacht auf eine fibromuskuläre Dysplasie, eine NAS arteriosklerotischer Genese. Vermutlich lag eine generalisierte Arteriosklerose vor, so dass es zu Ablagerungen in der Arteria carotis communis kam. Bei höherer Fallzahl wäre vielleicht ein signifikanter Unterschied nachweisbar gewesen.

4.6.4 Hormonstatus; Renin und Aldosteron

In unserer Studie wurde bei 9 Patienten eine erhöhte Reninaktivität im Plasma gefunden. Davon lag nur bei einem Patienten eine NAS $\geq 70\%$ vor, 3 Patienten hatten keine Stenose. Patienten ohne Stenose hatten im Mittel höhere Werte als Studienteilnehmer mit mindestens einer hochgradigen NAS ($4,2 \pm 4,5$ ng Ang₁/ml/h versus $1,6 \pm 2,3$ ng Ang₁/ml/h). Dieses Ergebnis ist erstaunlich, hätte man doch gerade bei den Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS eine erhöhte Reninaktivität erwartet. Insgesamt hatten von diesen Patienten nur 2 Studienteilnehmer einen ACE-Hemmer und / oder AT₂-Rezeptorantagonisten eingenommen. Es erscheint deshalb wenig wahrscheinlich, dass die Messwerte von den Wirkstoffen beeinflusst worden sind und so niedriger als erwartet ausfielen. Andererseits zeigt nur etwa die Hälfte aller Patienten mit einer renovaskulären Hypertonie eine absolute Erhöhung der Reninaktivität im peripheren Plasma (89). Zudem ist beschrieben, dass auch Patienten mit einer essentiellen Hypertonie in 15% der Fälle eine erhöhte Reninaktivität im Plasma zeigten, bei 20% der Betroffenen war die Aktivität allerdings erniedrigt (89).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die mittlere Aldosteronkonzentration im Plasma bei Patienten mit einer NAS erhöht ist, was die Autoren auf eine vermehrte Sekretion von Aldosteron zurückführten (27, 36, 37).

In unserer Studie wiesen Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS unerwartet eine niedrigere Aldosteronkonzentration im peripheren Blut auf als Personen ohne Stenose ($225 \pm 104,5$ pg/ml versus $244,2 \pm 81,1$ pg/ml) – und das obwohl im Vergleich mehr Personen ohne Stenose einen ACE-Hemmer und / oder einen AT₂-Rezeptorantagonisten eingenommen hatten. Lommer et al haben allerdings festgestellt, dass auch bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie die Aldosteronsekretion zunimmt. Im Falle einer fortgeschrittenen essentiellen Hypertonie war sie gegenüber der normotensiven Kontrollgruppe sogar signifikant erhöht (36). Möglicherweise war das bei unseren Studien-

patienten auch der Fall, weshalb es bei den geringen Fallzahlen zu diesem unerwarteten Ergebnis kam.

4.6.5 Laborstatus

4.6.5.1 Kreatininkonzentration im Serum

Mehrere Studien haben bei Patienten mit einer NAS ein erhöhtes Serumkreatinin festgestellt (13, 21, 86).

Im Gegensatz dazu hatten in unserer Studie Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS im Mittel ein niedrigeres Serumkreatinin als Personen ohne Stenose. Allerdings fanden sich unter den Patienten mit einer NAS $\geq 70\%$ bei 3 Patienten erhöhte Werte $\geq 1,2$ mg/dl, während dies unter den Personen ohne Stenose nur bei einer Patientin der Fall war. Ihr Serumkreatinin lag jedoch bei 3,5 mg/dl, so dass hier wahrscheinlich ein rechnerischer Effekt vorliegt: Bestimmt man den Median, so liegt das Serumkreatinin für Patienten mit mindestens einer signifikanten NAS bei 1,25 mg/dl, das für Patienten ohne Stenose bei 1 mg/dl.

4.6.5.2 24h-Sammelurin

Eine Proteinurie ist bei Personen mit NAS mehrfach beschrieben worden (13, 84).

Auch in unserer Studie fiel ein Zusammenhang zwischen chronischen Nierenschäden und NAS auf: 4 von 6 Patienten mit einer Protein- und / oder Albuminurie hatten eine CN und 3 Personen eine NAS $\geq 70\%$.

Für die Kreatinin-Clearance wurden in der Literatur bei NAS $< 50\%$ höhere Werte gemessen als bei hämodynamisch wirksamen NAS. So haben Coen et al bei Patienten ohne Stenose einen mittleren Wert von $55 \pm 27,3$ ml/min

gemessen, bei einer NAS dagegen einen signifikant niedrigeren Wert von $30,98 \pm 12,8$ ml/min (13). Die Studienteilnehmer litten jedoch alle unter einer CN mit oder ohne Hypertonie und diversen Nierenerkrankungen, so dass die absoluten Werte nicht ohne weiteres mit unseren Ergebnissen verglichen werden können.

Die Werte unserer Studie waren insgesamt höher, wohl weil nicht alle Patienten eine CN hatten. Trotzdem wurde auch in unserer Studie bei Patienten ohne Stenose eine höhere mittlere Kreatinin-Clearance gemessen als bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS ($91 \pm 41,5$ ml/min versus $74,5 \pm 22$ ml/min). Der Unterschied war aber nicht signifikant. Erwartungsgemäß hatten die Patienten mit einer CN eine deutlich niedrigere mittlere Kreatinin-Clearance ($46,4 \pm 19,9$ ml/min).

4.6.6 Blutdruck, Antihypertensiva und Alter

Coen et al konnten bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS einen deutlich höheren systolischen Blutdruck messen als bei Personen ohne Stenose (Mittelwert $192,5 \pm 30,2$ mmHg versus $179,8 \pm 23$ mmHg). Der Unterschied war nicht signifikant (13). Weber-Mzell et al fanden bei NAS $\geq 50\%$ mit Verdacht auf eine KHK dagegen einen signifikant erhöhten systolischen Blutdruck (86). Coen et al hatten zudem in ihrer Studie festgestellt, dass der diastolische Blutdruck bei Patienten mit NAS im Vergleich zu Personen ohne Stenose im Mittel nur sehr wenig erhöht war ($104,1 \pm 17$ mmHg versus $103,8 \pm 11,6$ mmHg) (13).

In unserer Studie konnten wir bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS im Mittel einen höheren systolischen Blutdruck messen als bei Personen ohne Stenose (Differenz: links $14,4$ mmHg, rechts $14,6$ mmHg). Der Unterschied war nicht signifikant, trotzdem erstaunt das deutliche Ergebnis. Schließlich litten auch die Personen ohne Stenose alle unter einer Hypertonie, wenn auch unter einer essentiellen Form. Außerdem nahmen diese Patienten mit $1,7$ Präparaten im Mittel weniger Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT₂-Antagonisten, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, Alpha-Blocker, Diuretika,

Vasodilatoren) ein als Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS mit 3 Präparaten. Die Reninaktivität sowie die Aldosteronkonzentration waren zudem nur bei jeweils einem Patienten mit einer hochgradigen NAS erhöht. Ein übermäßig aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erscheint deshalb als Ursache für den hohen systolischen Blutdruck unwahrscheinlich. Wie bei Coen et al war auch in unserer Studie der mittlere diastolische Blutdruck für beide Gruppen fast identisch. Unsere Studienpatienten mit einer hämodynamisch wirksamen Stenose hatten alle eine arteriosklerotische NAS – und vermutlich auch alle eine generalisierte Arteriosklerose, worauf auch die dickere Intima-Media-Schicht dieser Personen schließen lässt (siehe Kapitel 4.6.3). Möglicherweise ist es zu einer Windkesselhypertonie gekommen, die den systolischen Blutdruck erhöht hat, während der diastolische Druck normal blieb.

Viele Studien haben beschrieben, dass arteriosklerotische NAS mit zunehmendem Alter häufiger werden (12, 13, 14, 21, 68, 84, 86).

Auch unsere Studienpatienten mit einer hämodynamisch wirksamen NAS waren älter als die Patienten ohne Stenose ($61,7 \pm 10,2$ Jahre versus $48,8 \pm 15,8$ Jahre). Vermutlich wegen ihres höheren Alters und der Arteriosklerose nahmen sie mehr Antihypertensiva ein: Sie waren eher multimorbide als die jüngeren Personen ohne Stenose.

4.7 Schlussfolgerung

In unserer Studie zeigte sich die native MR-Phasenkontrastflussmessung der Nierenfunktionsszintigraphie ohne Captopril zur Beurteilung der seitengetrenten Nierendurchblutung überlegen. Während die MAG_3 -Clearance erst bei $NAS \geq 70\%$ abnahm, zeigte sich im MRT eine deutliche Abnahme des Blutflusses schon bei mittelgradigen NAS. Für Alter, Nierengröße, IMD, Widerstandsindizes, Laborwerte und Blutdruck hätten sich vermutlich eindeutigere Trends und signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS und Studienteilnehmern ohne Stenose ergeben, wenn das Patientenkollektiv größer gewesen wäre. Nierenschäden können die nMR-Flüsse und die MAG_3 -Clearance niedriger ausfallen lassen und sollten deshalb bei der Beurteilung von NAS berücksichtigt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven Studie wurde die seitengetrennte Nierendurchblutung bei Nierenarterienstenose (NAS) mit zwei verschiedenen Methoden untersucht. Als Goldstandard kam die Nierenfunktionsszintigraphie mit der Bestimmung der MAG_3 -Clearance, als neue Methode die MR-Phasenkontrastflussmessung zum Einsatz. Es sollte untersucht werden, inwieweit die native MR-Flussmessung als eine nicht-invasive und nicht-nephrotoxische Methode im Vergleich zur Nierenfunktionsszintigraphie zur Beurteilung der seitengetrennten Nierendurchblutung bei NAS und zur Detektion einer hochgradigen NAS dienen kann. Als langfristiges Ziel sollen hämodynamisch wirksame NAS möglichst sicher diagnostiziert werden, da Patienten mit einer solchen Stenose am ehesten von einer Dilatation profitieren.

Im Zeitraum von Oktober 2002 bis Dezember 2003 wurde bei 13 Hypertonikern (46 bis 71 Jahre) mit gesicherter ein- oder beidseitiger NAS und bei 6 Hypertonikern ohne Stenose (29 bis 63 Jahre) eine MR-Phasenkontrastflussmessung ohne Kontrastmittel in den Nierenarterien durchgeführt. Bei 12 Patienten mit Stenose und klinischer Indikation wurde die MAG_3 -Clearance jeder Niere mithilfe einer Nierenfunktionsszintigraphie ohne Captopril bestimmt und anschließend der effektive renale Blutfluss (ERB) berechnet. Die NAS wurden abhängig vom Stenosegrad in drei Gruppen eingeteilt → NAS-Gruppe 1: 0 bis 29% (n = 21 Nierenarterien), NAS-Gruppe 2: 30 bis 69% (n = 8 Nierenarterien), NAS-Gruppe 3: 70 bis 100% (n = 6 Nierenarterien). nMR-Fluss, MAG_3 -Clearance und ERB wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den NAS-Gruppen hin untersucht. Die nMR-Flüsse jeder Nierenarterie wurden mit der MAG_3 -Clearance und dem ERB der jeweiligen Niere korreliert. Mithilfe einer ROC-Kurve wurde die Genauigkeit zur Detektion einer hämodynamisch wirksamen NAS $\geq 70\%$ von nMR-Fluss, MAG_3 -Clearance und ERB ermittelt. Ergebnisse von Patienten, die einen ACE-Hemmer und / oder AT_2 -Rezeptorantagonisten eingenommen hatten, wurden mit denen der übrigen Patienten

verglichen. Auch wurden die Ergebnisse unter Einschluss aller Patienten und nach Ausschluss von chronischer Niereninsuffizienz (CN) (n = 6 Patienten) verglichen. Für jeden Patienten wurden Alter, Anzahl der Antihypertensiva, Blutdruck, Nierengröße, Widerstandsindizes, Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis, Serumkreatinin, Aldosteronkonzentration und Reninaktivität im Plasma sowie Kreatinin-Clearance und Proteinkonzentration im 24h-Sammelurin ermittelt. Die Werte von Patienten mit mindestens einer hämodynamisch relevanten NAS $\geq 70\%$ (n = 6) wurden anschließend mit denen von Patienten ohne Stenose (n = 6) verglichen.

Die Ergebnisse lagen für den nMR-Fluss zwischen 48 und 722 ml/min/1,73 m², für die MAG₃-Clearance zwischen 10 und 134 ml/min/1,73 m² und für den ERB zwischen 26 und 397,4 ml/min/1,73 m². Durch die Nierenarterien der NAS-Gruppe 3 floss im Mittel signifikant mehr Blut als durch die der NAS-Gruppe 1. Nach Ausschluss der Nierenarterien von Nieren mit einer CN war auch der mittlere nMR-Fluss der NAS-Gruppe 2 signifikant höher als der von NAS-Gruppe 1. Für die Mittelwerte von MAG₃-Clearance und ERB gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den NAS-Gruppen. Ohne Nieren mit einer CN und deren Nierenarterien waren die Mittelwerte von nMR-Fluss, ERB und MAG₃-Clearance für die verschiedenen NAS-Gruppen allesamt höher als unter Einschluss aller Patienten. nMR-Fluss und MAG₃-Clearance korrelierten mit 0,37, nMR-Fluss und ERB mit 0,34 und der seitengetreunte prozentuale nMR-Fluss sowie der seitengetreunte prozentuale ERB mit 0,72. Am genauesten war die MR-Flussmessung mit 89,7% richtig erkannter NAS $\geq 70\%$, dann folgten die MAG₃-Clearance mit 78,6% und der ERB mit 77%. Die Genauigkeit erhöhte sich, wenn die CN aus der Wertung genommen wurde → nMR-Fluss: 93,9%; MAG₃-Clearance: 91,7%; ERB: 91,7%. Ein signifikanter Einfluss von ACE-Hemmern oder AT₂-Rezeptorantagonisten auf die Messwerte wurde nicht gefunden. Die Patienten mit mindestens einer hämodynamisch wirksamen NAS $\geq 70\%$ waren im Mittel älter, nahmen mehr Antihypertensiva ein, hatten einen höheren systolischen Blutdruck, eine höhere Protein-Ausscheidung im Urin und eine dickere Intima-Media-Schicht in der Carotiswand. Keinen eindeutigen

Trend zeigten die Nierengröße und die Widerstandsindizes. Entgegen den Erwartungen war die mittlere Kreatinin-Clearance, das Serumkreatinin, die Reninaktivität und Aldosteronkonzentration im Plasma sowie der diastolische Blutdruck bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer NAS geringer als bei Patienten ohne NAS, was vermutlich am kleinen Patientenkollektiv lag. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

In dieser Studie erscheint die native MR-Phasenkontrastflussmessung zur Beurteilung der seitengetrenten Nierendurchblutung bei NAS und zur Detektion derselben gegenüber der Nierenfunktionsszintigraphie als überlegen. NAS $\geq 70\%$ wurden mit höherer Genauigkeit richtig erkannt. Im Gegensatz zur Nierenfunktionsszintigraphie konnten zudem hämodynamisch wirksame NAS signifikant von geringgradigen NAS unterschieden werden. Nierenschäden wie eine chronische Niereninsuffizienz können den Blutfluss und die MAG_3 -Clearance beeinflussen und sollten deshalb bei Untersuchungen zur Detektion einer NAS berücksichtigt werden.

6. TABELLENANHANG

Tabelle 27: Einfache Daten aller Studienteilnehmer

Abkürzungen:

Nr = Nummer; Geschl → „1“ = männlich; „2“ = weiblich; Alter [Jahre]; KO = Körperoberfläche [m²]; HK = Hämatokrit; Renin = Reninaktivität im Plasma [ng Ang₁/ml/h]; Aldo = Aldosteronkonzentration im Plasma [pg/ml]; S-Krea = Kreatininkonzentration im Serum [mg/dl]; Krea-Clear = normierte Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m²]; „/“ = Wert nicht vorhanden

Nr	Geschl	Alter	KO	HK	Renin	Aldo	S-Krea	Krea-Clear
1	1	71	2	0,437	0,1	363	1	82,6
2	2	55	1,9	0,369	2,9	205	1	101
3	2	63	1,5	0,352	/	/	0,5	97
4	2	65	1,6	0,375	0,09	131	0,9	96,6
5	1	58	1,9	0,38	11,23	84	1	106,6
6	2	46	1,7	0,387	17,27	179	1	74,7
7	1	68	1,8	0,415	0,33	287	1,5	73,6
8	1	50	1,9	0,397	5,6	161	1,1	85,6
9	2	64	1,7	0,265	7,7	216	3,3	/
10	1	71	1,9	0,437	11,3	113	1,1	90,1
11	1	70	1,9	0,429	0,35	96	1,4	48,3
12	1	48	1,9	0,383	1,41	218	1,8	39,2
13	2	29	1,6	/	4,3	345	1	/
14	1	49	1,9	/	0,18	253	1,1	106
15	1	62	1,9	/	8,75	225	3,5	30,2
16	1	60	1,9	/	1,58	152	1	88,4
17	1	62	2	/	1,62	121	3,1	22,6
18	1	30	2,1	/	10,4	162	1	117,6
19	2	63	1,8	/	0,08	328	1	69,2

Tabelle 28: Einfache Daten aller Studienteilnehmer, Fortsetzung

Abkürzungen:

Nr = Nummer; U-Prot = Protein im Urin [mg/24h]; U-Prot-K = Protein-
konzentration im Urin [g/l]; U-Alb = Albuminkonzentration im Urin [mg/l]; „ / “ =
Wert nicht vorhanden; ACE-Flu, AT₂-Flu, ACE-Clear, AT₂-Clear → Einnahme
eines ACE-Hemmers bzw. AT₂-Rezeptorantagonisten vor der MR-Fluss-
messung oder vor der Nierenfunktionsszintigraphie: „0“ = keine Einnahme, „1“ =
Einnahme erfolgt

Nr	U-Prot	U-Prot-K	U-Alb	ACE-Flu	AT ₂ -Flu	ACE-Clear	AT ₂ -Clear
1	120	0,06	2	0	0	0	0
2	250	0,06	2	0	0	0	1
3	/	0,1	2	1	0	1	0
4	170	0,06	2	0	0	0	0
5	80	0,06	4	1	0	1	0
6	144	0,06	3	0	1	0	1
7	190	0,13	31	0	0	0	0
8	120	0,06	12	1	1	1	1
9	/	/	/	1	0	1	0
10	130	0,07	6	0	1	0	1
11	50	0,02	23,8	1	0	1	0
12	760	0,38	219	0	0	0	0
13	/	0,06	3	1	0		
14	120	0,07	5	0	0		
15	540	0,32	54	1	1		
16	90	0,07	5	1	0		
17	3190	0,84	624	1	0		
18	144	0,06	4	0	1		
19	/	/	4	1	0		

Tabelle 29: Seitengetrennte Daten aller Studienteilnehmer

Abkürzungen:

Nr = Nummer; Seite → li = links, re = rechts; NAS = Nierenarterienstenose [%]; NAS-Gr = Nierenarterienstenose-Gruppe; MR-Flu = absoluter MR-Fluss [ml/min]; nMR-Fluss = normierter MR-Fluss [ml/min/1,73 m²]; Fkt = Nierenfunktion [%]; Clear = MAG₃-Clearance [ml/min/1,73 m²]; ERB = effektiver renaler Blutfluss [ml/min/1,73 m²]; , „ / “ = Wert nicht vorhanden; „ - “ = bis

Nr	Seite	NAS	NAS-Gr	MR-Flu	nMR-Flu	Fkt	Clear	ERB
1	li	70	3	380	330	44	65	209,9
	re	55	2	280	243	56	83	268
2	li	/	/	180	168	29	46	132,5
	re	/	/	240	224	71	113	325,6
3	li	98	3	170	199	43	65	182,4
	re	0	1	570	666	57	87	244,1
4	li	0	1	680	722	60	74	215,3
	re	30 - 69	2	380	403	40	50	145,5
5	li	40	2	230	215	44	100	293,3
	re	30	2	640	598	56	128	375,4
6	li	0	1	410	420	38	82	243,2
	re	50	2	310	317	62	134	397,4
7	li	95	3	50	48	/	/	/
	re	0	1	630	602	100	124	385,4
8	li	70 - 100	3	170	152	33	63	190
	re	0	1	510	455	67	128	385,9
9	li	50	2	270	278	35	10,5	26
	re	0 - 29	1	430	443	65	19,5	48,2
10	li	30	2	320	288	51	122	394
	re	0	1	460	414	49	117	377,8
11	li	70	3	280	255	44	45	143,3
	re	80	3	140	127	56	58	184,7
12	li	70	3	230	209	90	91	268,2
	re	95	3	70	64	10	10	29,5
13	li	0	1	350	371			
	re	0	1	430	456			
14	li	0	1	510	462			
	re	0	1	500	453			
15	li	0	1	190	174			
	re	0	1	170	156			
16	li	0	1	430	400			
	re	0	1	560	521			
17	li	0	1	180	156			
	re	50	2	220	191			
18	li	0	1	590	495			
	re	0	1	590	495			
19	li	0	1	380	376			
	re	0	1	390	386			

Tabelle 30: Seitengetrennte Daten aller Studienteilnehmer, Fortsetzung

Abkürzungen:

Nr = Nummer; Seite → li = links, re = rechts; IMD = Intima-Media-Dicke [mm], NBr = Nierenbreite [mm]; NLä = Nierenlänge [mm]; RI = Widerstandsindex; RR-dia = Mittelwert diastolischer Blutdruck [mmHg]; RR-syst = Mittelwert systolischer Blutdruck [mmHg]; „/“ = Wert nicht vorhanden; CN = chronische Niereninsuffizienz: „1“ = ja, „0“ = nein

Nr	Seite	IMD	NBr	NLä	RI	RR-dia	RR-syst	CN
1	li	0,9	53	113	0,73	/	/	0
	re	0,8	50	110	0,6	/	/	0
2	li	1	/	/	0,79	87,5	185	0
	re	0,8	62	109	0,79	87,5	185	0
3	li	0,6	49	91	/	80	170	0
	re	0,8	45	107	/	80	170	0
4	li	0,7	50	104	0,78	70	132,5	0
	re	0,8	47	103	0,77	70	132,5	0
5	li	0,8	53	101	0,7	74,5	132	0
	re	0,7	49	98	0,71	74,5	132	0
6	li	0,6	52	99	0,73	75	125	0
	re	0,7	69	111	0,67	75	125	0
7	li	0,9	42	77	/	90	190	1
	re	0,8	/	127	0,71	90	190	0
8	li	0,8	61	104	0,53	85	127	0
	re	0,8	52	121	0,57	85	127	0
9	li	0,7	43	95	/	100	172,5	1
	re	0,7	38	100	/	100	172,5	1
10	li	1,1	52	112	0,73	79	177,5	0
	re	1	48	103	0,75	79	177,5	0
11	li	/	53	102	0,7	87	164,5	1
	re	/	48	97	0,69	87	164,5	1
12	li	/	75	148	0,69	85,5	141	1
	re	/	41	102	/	85,5	141	1
13	li	0,6	56	105	0,49	95	120	0
	re	0,5	45	102	0,54	95	120	0
14	li	0,7	53	120	0,67	99,5	162,5	0
	re	0,5	51	108	0,64	99,5	162,5	0
15	li	0,9	60	101	0,78	85,5	182	1
	re	0,9	54	101	0,79	85,5	182	1
16	li	0,9	52	102	0,62	62	105,5	0
	re	1	52	106	0,6	62	105,5	0
17	li	1,1	48	99	/	66	156	1
	re	1	54	97	/	66	156	1
18	li	0,7	55	117	0,59	82,5	131,5	0
	re	0,7	60	111	0,63	82,5	131,5	0
19	li	0,8	50	98	0,73	91,5	162,5	0
	re	0,8	45	103	0,76	91,5	162,5	0

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Airoldi, F., Palatesi, S., Marana, I., Bencini, C., Benti, R., Lovaria, A., Alberti, C., Nador, B., Nicolini, A., Longari, V., Gerundivi, P., Moranti, A. (2000)
Angioplasty of atherosclerotic and fibromuscular renal artery stenosis: time course and predicting factors of the effects on renal function
Am. J. Hypertens. 13, 1210-1217
2. Bares, R., Müller-Schauenburg, W. (2000)
Nuklearmedizinische Diagnostik der Niere
Radiologe 40, 938-945
3. Bax, L., Graaf, Y. van der, Rabelink, A.J., Algra, A., Beutler, J.J., Mali, W.P.T.M. (2003)
Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function
Eur. J. Clin. Invest. 33, 34-40
4. Berland, L.L., Koslin, D.B., Routh, W.D., Keller, F.S. (1990)
Renal artery stenosis: prospective evaluation of diagnosis with color duplex US compared with angiography
Radiology 174, 421-423
5. Binkert, C.A., Debatin, J.F., Schneider, E., Hodler, J., Ruehm, S.G., Schmidt, M., Hoffmann, U. (2001)
Can MR measurement of renal artery flow and renal volume predict the outcome of percutaneous transluminal renal angioplasty?
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 24, 233-239
6. Bokhari, S.W., Faxon, D.P. (2004)
Current advances in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis
Rev. Cardiovasc. Med. 5, 204-215
7. Bönhof, J.A., Meairs, S.P., Wetzler, H. (1990)
Duplex- und Farbdoppler-sonographische Kriterien von Nierenarterienstenosen
Ultraschall Klin. und Prax. 5, 187
8. Bubeck, B., Brandau, W., Weber, E., Kälble, T., Parekh, N., Georgi, P. (1990)
Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG₃ in humans
J. Nucl. Med. 31, 1285-1293

9. Budde, K. (2003)
Vaskuläre Nierenschädigung, 1772-1777
in: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttorp, N.: Harrisons Innere Medizin 1;
15. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin Leiben
10. Buller, C.E., Nogareda, J.G., Ramanathan, K., Ricci, D.R., Djurdjev, O.,
Tinckam, K.J., Penn, I.M., Fox, R.S., Stevens, L.A., Duncan, J.A., Levin, A.
(2004)
The profile of cardiac patients with renal artery stenosis
J. Am. Coll. Cardiol. 43, 1606-1613
11. Burket, M.W., Cooper, C.J., Kennedy, D.J., Brewster, P.S., Ansel, G. M.,
Moore, J.A., Venkatesan, J., Henrich, W.L. (2000)
Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable
outcome
Am. Heart J. 139, 64-71
12. Coen, G., Calabria, S., Lai, S., Moscaritolo, E., Nofroni, I., Ronga, G.,
Rossi, M., Ventroni, G., Sardella, D., Ferrannini, M., Zaccaria, A., Cianci,
R. (2003)
Artherosclerotic ischemic renal disease. Diagnosis and prevalence in an
hypertensive and / or uremic elderly population
BMC Nephrol. 4, 2
13. Coen, G., Manni, M., Giannoni, M.F., Bianchini, G., Calabria, S., Mantella,
D., Pigorini, F., Taggi, F. (1998)
Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive
population
Am. J. Nephrol. 18, 221-227
14. Crowley, J.J., Santos, R.M., Peter, R.H., Puma, J.A., Schwab, S.J.,
Phillips, H.R., Stack, R.S., Conlon, P.J. (1998)
Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac
catheterization
Am. Heart. J. 136, 913-918
15. Dean, R.H., Tribble, R.W., Hansen, K.J., O'Neil, E., Craven, T.E.,
Redding, J.F. (1991)
Evolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy
Ann. Surg. 213, 446-456
16. Debatin, J.F., Ting, R.H., Wegmüller, H., Sommer, F.G., Fredrickson, J.O.,
Brosnan, T.J., Bowman, B.S., Myers, B.D., Herfkens, R.J., Pelc, N.J.
(1994)
Renal artery blood flow: quantitation with phase-contrast MR imaging
with and without breath holding
Radiology 190, 371-378

17. Desberg, A.L., Paushter, D.M., Lammert, G.K., Hale, J.C., Troy, R.B., Novick, A.C., Nally, J.V., Weltevreden, A.M. (1990)
Renal artery stenosis: evaluation with color doppler flow imaging
Radiology 177, 749-753
18. Edwards, M.S., Craven, T.E., Burke, G.L., Dean, R.H., Hansen, K.J. (2005)
Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study
Arch. Intern. Med. 165, 207-213
19. Guzman, R.P., Zierler, E., Isaacson, J.A., Bergelin, R.O., Strandness, D.E. (1994):
Renal atrophy and arterial stenosis. A prospective study with duplex ultrasound
Hypertension 23, 346-350
20. Haan, M.W. de, Engelshoven, J.M.A. van, Houben, A.J.H.M., Kaandorp, D. W., Kessels, A.G.H., Kroon, A.A., Leeuw, P.W. de (2003)
Phase-contrast magnetic resonance flow quantification in renal arteries. Comparison with ¹³³Xenon washout measurements
Hypertension 41, 114-118
21. Hansen, K.J. (1994)
Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population
Am. J. Kidney Dis. 24, 615-621
22. Hansen, K.J., Tribble, R.W., Reavis, S.W., Canzanello, V.J., Craven, T.E., Plonk, G.W., Dean, R.H. (1990)
Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility
J. Vasc. Surg. 12, 227-236
23. Hertel, A., Hör, G. (1999)
Niere und ableitende Harnwege, 335-364
in: Büll, U., Schicha, H., Biersack, H.-J., Knapp, W.H., Reiners, C., Schober, O.: *Nuklearmedizin*;
3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
24. Hoffmann, U., Edwards, J.M., Carter, S., Goldman, M.L., Harley, J.D., Zaccardi, M.J., Strandness, D.E. (1991)
Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease
Kidney Int. 39, 1232-1239

25. Jaarsveld, B.C. van, Krijnen, P., Pieterman, H., Derkx, F.H.M., Deinum, J., Postma, C.T., Dees, A.D., Woittiez, A.J.J., Bartelink, A.K.M., Man in't Veld, A.J., Schalekamp, M.A.D.H. (2000)
The effect of ballon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis
N. Engl. J. Med. 342, 1007-1014
26. Johansson, M., Jensen, G., Aurell, M., Friberg, P., Herlitz, H., Klingenstierna, H., Volkman, R. (2000)
Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension
Kidney Int. 58, 774-782
27. Kaufmann, W., Steiner, B., Dürr, F., Nieth, H., Behn, C. (1967)
Aldosteronstoffwechsel bei Nierenarterienstenose
Klin. Wschr. 45, 966-973
28. Khosla, S. (2005)
Renal artery stenosis: a review of therapeutic options
Minerva Cardioangiol. 53, 79-91
29. Killion, D., Nitzsche, E., Choi, Y., Schelbert, H., Rosenthal, J.T. (1993)
Positron emission tomography: a new method for determination of renal function
J. Urol. 150, 1064-1068
30. Kirsch, C.-M., Knesewitsch, P. (1990)
Nephrourologie, 608-612
in: Lissner, J., Fink, U. :Radiologie 2;
3. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
31. Klaeser, B., Eberl, A., Bubeck, B. (2003)
Anleitung zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie
Der Nuklearmediziner 26, 160-168
32. Knopp, M.V., Floemer, F., Schoenberg, S.O., Tengg-Kobligk, H. von, Bock, M., Kaick, G. van (1999)
Non-invasive assessment of renal artery stenosis: current concepts and future directions in magnetic resonance angiography
J. Comput. Assist. Tomogr. 23 (Suppl. 1), 111-117
33. Krijnen, P., Jaarsfeld, B.C. van, Steyerberg, E.W., Man in't Veld, A.J., Schalekamp, M.A.D.H., Habbema, J.D.F. (1998)
A clinical prediction rule for renal artery stenosis
Ann. Intern. Med. 129, 705-711

34. Lang, H., Braun-Lang, U., Weimann, A., Raab, R. (2000)
Transkutane Sonographie: Organbezogene Untersuchungen nach Nieren-,
Leber- und Pankreastransplantation, 553-576
in: Weiser, H.-F., Birth, M.: Viszeralchirurgische Sonographie. Lehrbuch
und Atlas.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg

35. Leertouwer, T.C., Gussenhoven, E.J., Bosch, J.L., Jaarsveld, B.C. van,
Dijk, L.C. van, Deinum, J., Man in't Veld, A.J. (2000)
Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A
Metaanalysis
Radiology 216, 78-85

36. Lommer, D., Berndt, A., Distler, A., Müller, B., Philipp, T., Wolff, H.P.
(1972)
Sekretion, Verteilung und Abbau von Aldosteron bei verschiedenen
Hochdruckformen
Klin. Wschr. 50, 1037-1042

37. Lommer, D., Düsterdieck, G., Jahnecke, J., Vecsei, P., Wolff, H.P. (1968)
Sekretion, Plasmakonzentration, Verteilung, Stoffwechsel und
Ausscheidung von Aldosteron bei Gesunden und Kranken
Klin. Wschr. 46, 741-751

38. Ludwig, M., Kraft, K., Rücker, W., Hüther, A.M. (1989)
Die Diagnose sehr früher arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen
mit Hilfe der Duplexsonographie
Klin. Wochenschr. 67, 442-446

39. Lundin, B., Cooper, T.G., Meyer, R.A., Potchen, E.J. (1993)
Measurement of total and unilateral renal blood flow by oblique-angle
velocity-encoded 2D-cine magnetic resonance angiography
Magn. Reson. Imaging 11, 51-59

40. Makanjuola, A.D., Scoble, J.E. (1999)
Ischaemic nephropathy – is the diagnosis excluded by heavy proteinuria?
Nephrol. Dial. Transplant. 14, 2795-2797

41. Mann, J., Ritz, E. (2002)
Arterielle Hypertonie, 172-195
in: Greten, H.: Innere Medizin;
11. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

42. Meyrier, A. (1996)
Renal vascular lesions in the elderly: nephrosclerosis or atheromatous
renal disease?
Nephrol. Dial. Transplant. 11 (Suppl 9), 45-52

43. Miller, S., Hahn, U., Schick, F., Nagele, T., Duda, S.H., Eckstein, F.S., Scheule, A.M., Claussen, C.D. (1999)
Diagnosis of renal artery stenosis in 1.0 T using 3 D phase contrast magnetic resonance angiography and dynamic contrast medium perfusion
Rofo. 170, 163-167
44. Miller, S., Schick, F., Duda, S.H., Nagele, T., Hahn, U., Teufl, F., Muller-Schimpfle, M., Erley, C.M., Albes, J.M., Claussen C.D. (1998)
Gd-enhanced 3D phase-contrast MR angiography and dynamic perfusion imaging in the diagnosis of renal artery stenosis
Magn. Reson. Imaging 16, 1005-1012
45. Mostbeck, G.H., Gössinger, H.D., Mallek, R., Siostrzonek, P., Schneider, B., Tscholakoff, D. (1990)
Effect of heart rate on doppler measurements of resistive index in renal arteries
Radiology 175, 511-513
46. Mueller-Suur, R., Durand, E. (2003)
Nierenfunktionsbestimmungen mit Clearance: Methoden und Indikationen
Der Nuklearmediziner 26, 181-188
47. Müller-Schauenburg, W. (2003)
Nieren, 230-247
in: Elser, H.: Leitfaden Nuklearmedizin;
2. Auflage, Steinkopff Verlag, Darmstadt
48. Muray, S., Martín, M., Amoedo, M.L., García, C., Jornet, A.R., Vera, M., Oliveras, A., Gómez, X., Craver, L., Real, M.I., Garcíá, L., Botey, A., Montanyà, X., Fernández, E. (2002)
Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis
Am. J. Kidney Dis 39, 60-66
49. Olin, J.W., Piedmonte, M.R., Young, J.R., DeAnna, S., Grubb, M., Childs, M.B. (1995)
The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis
Ann. Intern. Med. 122, 833-838
50. Onna, M. van, Houben, A.J.H.M., Kroon, A.A., Wierema, T.K.A., Koster, D., Engelshoven, J.M.A. van, Leeuw, P.W. de (2003)
Asymmetry of renal blood flow in patients with moderate to severe hypertension
Hypertension 41, 108-113

51. Onna, M. van, Kroon, A.A., Houben, A.J., Koster, D., Zeegers, M.P., Henskens, L.H., Plat, A.W., Stoffers, H.E., Leeuw, P.W. de (2004)
Genetic risk of atherosclerotic renal artery disease: the candidate gene approach in a renal angiography cohort
Hypertension 44, 448-453
52. Palatesi, S., Longari, V., Airoidi, F., Benti, R., Nador, B., Bencini, C., Lovaria, A., Del Vecchio, C., Nicoloni, A., Voltini, F., Gerundivi, P., Moranti, A. (2001)
Usefulness and limits of distal echo-doppler velocimetric indices for assessing renal hemodynamics in stenotic and non-stenotic kidneys
J. Hypertens. 19, 1489-96
53. Park, S., Jung, J.H., Seo, H.S., Ko, Y.G., Choi, D., Jang, Y., Chung, N., Cho, S.Y., Shim, W.H. (2004)
The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography
Heart Vessels 19, 275-279
54. Pascual, A., Bush, H.S., Copley, J.B. (2005)
Renal fibromuscular dysplasia in elderly persons
Am. J. Kidney Dis. 45, e63-66
55. Piepenburg, R. von, Bockisch, A., Andreas, J., Düber, C., Kann, P., Maier, G., Hahn, K. (1993)
^{99m}Tc-MAG₃-Nierenfunktionsszintigraphie ohne und mit Captopril zur Diagnostik der renovaskulären Hypertonie
Fortschr. Röntgenstr. 159, 150-157
56. Piepenburg, R., Bockisch, A., Maier, G., Düber, C., Kann, P., Hahn, K. (1993)
Beurteilungskriterien für die Captopril-Nierenfunktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-MAG₃
Nucl.-Med. 32, 306-315
57. Piepsz, A., Tondeur, M., Kinthaert, J., Ham, H.R. (1996)
Reproducibility of technetium-99m mercaptoacetyltriglycine clearance
Eur. J. Nucl. Med. 23, 195-198
58. Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R. (1986)
Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging
Circulation 74, 1399-1406
59. Plouin, P.-F. (2003)
Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management
Am. J. Kidney Dis. 42, 851-857

60. Plouin, P.-F., Chatellier, G., Darné, B., Raynaud, A. (1998)
Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. A randomized trial
Hypertension 31, 823-829
61. Pozniak, M.A., Kelcz, F., Stratta, R.J., Oberley, T.D. (1988)
Extraneous factors affecting resistive index
Invest. Radiol. 23, 899-904
62. Prince, M.R., Arnoldus, C., Frisoli, J.K. (1996)
Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast
J. Magn. Reson. Imaging 6, 162-166
63. Prokop, M. (1999)
Protocols and future directions in imaging of renal artery stenosis: CT angiography
J. Comput. Assist. Tomogr. 23 (Suppl. 1), 101-110
64. Qanadli, S.D., Soulez, G., Therasse, E., Nicolet, V., Turpin, S., Froment, D., Courteau, M., Guertin, M.-C., Oliva, V.L. (2001)
Detection of renal artery stenosis: prospective comparison of captopril-enhanced doppler sonography, captopril-enhanced scintigraphy, and MR angiography
AJR 177, 1123-1129
65. Radermacher, J., Chavan, A., Bleck, J., Vitzthum, A., Stoess, B., Gebel, M.J., Galanski, M., Koch, K.M., Haller, H. (2001)
Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis
N. Engl. J. Med. 344, 410-417
66. Radermacher, J., Weinkove, R., Haller, H. (2001)
Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease
Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 10, 799-805
67. Rigatelli, G. (2004)
Aortoiliac angiography during coronary artery angiography detects significant occult aortoiliac and renal artery atherosclerosis in patients with coronary atherosclerosis
Int. J. Cardiovasc. Imaging 20, 299-303
68. Rimmer, J.M., Gennai, F.J. (1993)
Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure
Ann. Intern. Med. 118, 712-719

69. Salonen, R., Haapanen, A., Salonen, J.T. (1991)
Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter- and intra-observer variability
Ultrasound Med. Biol. 17, 225-230
70. Schicha, H., Schober, O. (2003)
Nieren und ableitende Harnwege, 207-216
in: Schicha, H., Schober, O.: *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung*;
5. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart New York
71. Schoenberg, S.O., Bock, M., Aumann, S., Just, A., Essig, M., Floemer, F., Knopp, M.V., Kaick, G. van (2000)
Quantitative Erfassung der renalen Funktion mit der Magnetresonanztomographie
Radiologe 40, 925-937
72. Schoenberg, S.O., Knopp, M.V., Bock, M., Kallinowski, F., Just, A., Essig, M., Hawighorst, H., Zuna, I., Schad, L., Allenberg, J.R., Kaick, G. van (1997)
Einstufung hämodynamischer Veränderungen bei Nierenarterienstenosen mittels MR-Cine-Phasenkontrastflußmessungen
Radiologe 37, 651-662
73. Schoenberg, S.O., Knopp, M.V., Bock, M., Prince, M.R., Allenberg, J.R. (1998)
Combined morphologic and functional assessment of renal artery stenosis using gadolinium enhanced magnetic resonance imaging
Nephrol. Dial. Transplant. 13, 2738-2742
74. Schoenberg, S.O., Knopp, M., Londy, F., Krishnan, S., Zuna, I., Lang, N., Essig, M., Hawighorst, H., Maki, J.H., Stafford-Johnson, D., Kallinowski, F., Chenevert, T.L., Prince, M.R. (2002)
Morphologic and functional magnetic resonance imaging of renal artery stenosis: a multireader tricenter study
J. Am. Soc. Nephrol. 13, 158-169
75. Schoenberg, S.O., Rieger, J., Johannson, L.O., Dietrich, O., Bock, M., Prince, M.R., Reiser, M.F. (2003)
Diagnosis of renal artery stenosis with magnetic resonance angiography: update 2003
Nephrol. Dial. Transplant. 18, 1252-1256

76. Schwerk, W.B., Restrepo, I.K., Stellwaag, M., Klose, K.J., Schade-Brittinger, C. (1994)
Renal artery stenosis: grading with image-directed doppler US evaluation of renal resistive index
Radiology 190, 785-790
77. Scoble, J.E., Maher, E.R., Hamilton, G., Dick, R., Sweny, P., Moorhead, J.F. (1989)
Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment – a case for treatment
Clin. Nephrol. 31, 119-112
78. Simon, G. (2000)
What is critical renal artery stenosis? Implications for treatment
Am. J. Hypertens. 13, 1189-1193
79. Sommer, G., Noorbehesht, B., Pelc, N., Jamison, R., Pinevich, A.J., Newton, L., Myers, B. (1992)
Normal renal blood flow measurement using phase-contrast cine magnetic resonance imaging
Invest. Radiol. 27, 465-470
80. Soulez, G., Oliva, V.L., Turpin, S., Lambert, R., Nicolet, V., Therasse, E. (2000)
Imaging of renovascular hypertension: respective values of renal scintigraphy, renal doppler US, and MR angiography
Radiographics 20, 1355-1368
81. Strandness, D.E. (1994)
Natural history of renal artery stenosis
Am. J. Kidney Dis. 24, 630-635
82. Stumpe, K.O., Ludwig, M., Heagerty, A.M., Kolloch, R.E., Mancia, G., Safar, M., Zanchetti, A. (1995)
Vascular wall thickness in hypertension: the Perindopril regression of vascular thickening european community trial: PROTECT
Am. J. Cardiol 76, 50E-55E
83. Szabó, Z., Kutkuhn, B., Georgescu, G., Mecklenbeck, W., Suatmadji, A., Vosberg, H. (1989)
Parametrische Darstellung der Nierenfunktion mit ^{99m}Tc-Merkaptoazetyl-triglyzin (MAG₃)
Nucl.-Med. 28, 73-83

84. 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, 733-738

85. Ven, P.J.G. van de, Kaatee, R., Beutler, J.J., Beek, F.J.A., Woittiez, A.-R.J., Buskens, E., Koomans, H.A., Mali, W.P.T. (1999)
Arterial stenting and ballon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial
Lancet 353, 282-286

86. Weber-Mzell, D., Kotanko, P., Schumacher, M., Klein, W., Skrabal, F. (2002)
Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease
Eur. Heart. J. 23, 1684-1691

87. Webster, J., Marshall, F., Abdalla, M., Dominiczak, A., Edwards, R., Isles, C.G., Loose, H., Main, J., Padfield, P., Russell, I.T., Walker, B., Watson, M., Wilkinson, R. (1998)
Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis
J. Hum. Hypertension 12, 329-335

88. Werner, E., Blasl, C., Reiners, C. (1998)
Reproducibility of Technetium-99m-MAG3 clearance using the Bubeck method
J. Nucl. Med. 39, 1066-1069

89. Williams, G.H. (2003)
Hypertensive GefäÙerkrankung, 1555-1570
in: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttorp, N.: Harrisons Innere Medizin 2; 15. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin Leiben

90. Zoller, W.G., Hermans, H., Bogner, J.R., Hahn, D., Middeke, M. (1990)
Duplexsonography in the diagnosis of renovascular hypertension
Klin. Wochenschr. 68, 830-834

91. Zucchelli, P.C. (2002)
Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: diagnostic Approach
J. Am. Soc. Nephrol. 13, 184-186

8. DANKSAGUNG

Viele Mitarbeiter des Universitätsklinikums haben mir während der Durchführung der Studie geholfen. Ihnen allen gilt mein Dank. Folgenden Personen möchte ich für ihre Unterstützung ganz besonders danken:

Frau Professor Dr. med. Christiane Erley für die freundliche Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die raschen Korrekturen. Herrn Dr. med. Jürgen Langanke von der Medizinischen Klinik für sein allzeit offenes Ohr und die sehr gute Betreuung. Herrn Dr. med. Michael Fenchel von der Radiologischen Klinik für die geduldige Einführung in die Welt der Magnetresonanztomographie und die gute Zusammenarbeit. Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Fritz Schick von der Radiologischen Klinik. Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Müller-Schauenburg von der Abteilung für Nuklearmedizin für die sehr freundliche und ausführliche Beratung in nuklearmedizinischen Fragen. Herrn Dr. med. Helmut Dittmann von der Abteilung für Nuklearmedizin. Frau Antje Raiser und Frau Janina Smykowski vom nephrologisch-pharmakologischen Labor der Medizinischen Klinik. Allen behandelnden Ärzten der Studienpatienten und den Schwestern der Nephrologischen Ambulanz. Frau Gabriele Fritz von der Leitstelle der Medizinischen Poliklinik für die Einführung in die Akten-Recherche und ihre ansteckend gute Laune.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Dipl.-Math. Klaus Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie.

Desweiteren danke ich meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden.

Und ein herzliches Dankeschön an alle Studienpatienten, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre!