

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Thorsten Bley



Die Rolle des iFlow-Algorithmus im Rahmen der
endovaskulären Therapie von symptomatischen
Nierenarterienstenosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Stefan Welsch

aus Weingarten

Würzburg, Dezember 2020

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. Ralph Kickuth

Korreferent bzw. Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Kai Lopau

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12. 2020

Der Promovend ist Arzt

Für meine Eltern, Margret Welsch und Dr. med. Alois Welsch

Inhaltsverzeichnis

1	Tabellenverzeichnis	1
2	Grafikverzeichnis	2
3	Abbildungsverzeichnis	3
4	Einleitung	4
5	Material und Methodik	7
5.1	Das Patientenkollektiv	7
5.2	Perkutane transluminale Angioplastie einschließlich Stentimplantation.....	9
5.3	Datenerfassung	15
5.4	Statistische Auswertung	20
6	Ergebnisse	21
6.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	21
6.2	Vergleichsstatistik	21
6.2.1	Mean time to peak	21
6.2.2	Nierenfunktion - Kreatinin.....	23
6.2.3	RVHT- Systolischer Blutdruckwert	24
6.3	Korrelationsstatistik	27
6.3.1	Kreatinin-Veränderung – TTP-Veränderung	27
6.3.2	Blutdruck-Veränderung – TTP-Veränderung	29
6.4	Prädiktorenstatistik.....	31
6.4.1	Geschlecht	31
6.4.2	Diabetes mellitus.....	33
7	Diskussion	37
8	Literaturverzeichnis	44

1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das Patientenkollektiv	7
Tabelle 2: Stenttypen	10
<i>Tabelle 3: Statistische Ergebnisse I.....</i>	<i>22</i>
Tabelle 4: Statistische Ergebnisse II	22
Tabelle 5: N: Anzahl der Patienten; Einheit: Sekunden.....	24
Tabelle 6: Statistisches Ergebnis Wilcoxon-Test für Kreatinin	24
Tabelle 7: N: Anzahl der Patienten	26
Tabelle 8: Ergebnis Wilcoxon-Test für die Blutdruckwerte.....	26
Tabelle 9: N: Anzahl der Patienten	28
Tabelle 10: N: Anzahl der Patienten	30
Tabelle 11: N: Anzahl der Patienten	32
Tabelle 12: Statistisches Ergebnis Mann-Whitney-U-Test für das Geschlecht..	32
Tabelle 13: N: Anzahl der Patienten	34
Tabelle 14: Statistisches Ergebnis Mann-Whitney-U-Test für Diabetes	34
Tabelle 15: N: Anzahl der Patienten; Einheit: Sekunden.....	35
Tabelle 16: Statistisches Ergebnis Friedman-Test für TTP bei Diabetes.....	35

2 Grafikverzeichnis

Grafik 1: x-Achse: Patienten, y-Achse: systolischer Blutdruckwert in mmHg.....	25
Grafik 2: x-Achse: TTP-Veränderung postinterventionell in Sekunden. ; y-Achse: Kreatininveränderung in mg/dl.....	27
Grafik 3: x-Achse: TTP-Veränderung in Sekunde; y-Achse: Blutdruckwertveränderung in mmHg.	29
Grafik 4: x-Achse: Patienten; y-Achse: Veränderung der Mean time to peak in Sekunden.....	31
Grafik 5: x-Achse: Patienten; y-Achse: Veränderung der Mean time to peak in Sekunden.....	33

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kontrastmitteldarstellung vor der Stentimplantation über einen VS-Katheter monochromatisch	12
Abbildung 2: Ballondilatation	12
Abbildung 3: Nicht-expandierter Stent.....	13
Abbildung 4: Ballonexpandierter Stent.....	13
Abbildung 5: Kontrastmitteldarstellung nach der Stentimplantation monochromatisch	14
Abbildung 6: Kontrastmitteldarstellung vor der Stentimplantation über einen VS-Katheter nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus	16
Abbildung 7: Kontrastmitteldarstellung vor der Stentimplantation über einen VS-Katheter nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus mit Messpunkten	17
Abbildung 8: Kontrastmitteldarstellung nach der Stentimplantation nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus	17
Abbildung 9: Kontrastmitteldarstellung nach der Stentimplantation nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus mit Messpunkten	18

4 Einleitung

Die Nieren als paarig angelegte Organe übernehmen im menschlichen Körper vielfältige Funktionen.¹ Sie dienen der Entfernung wasserlöslicher Endprodukte des Eiweißstoffwechsels und anderer toxischer Substanzen wie beispielsweise Medikamente. Darüber hinaus sorgen die Nieren für die Konstanzhaltung der Elektrolytkonzentration, sind maßgeblich am Gleichgewicht des Säure-Basen-Haushalts beteiligt und regulieren den Volumenhaushalt des Körpers.² Zudem sind sie zu einem nicht unerheblichen Anteil an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt.

Bei der Nierenarterienstenose (NAS) handelt es sich um eine zunehmend auftretende Erkrankung, die mit einer demographisch älter werdenden Bevölkerung einhergeht.³ Die meisten Fälle entstehen aufgrund einer Arteriosklerose; andere Auslöser wie die fibromuskuläre Dysplasie, Vaskulitis, Thrombose und Aneurysmen sind seltener.⁴

Eine Stenose wird durch ein verkleinertes Lumen der Arterie definiert und tritt in der Nierenarterie meist ostial mit einem Ursprung in der Aorta und im proximalen Drittel des Gefäßes auf.⁵ Die Erkrankung bleibt meist lange Zeit asymptomatisch und fällt erst spät durch eine Kombination aus verschiedenen veränderten Parametern auf. Der Anstieg von Kreatinin-Werten und die damit angezeigte verminderte Nierenfunktion ist ein hierbei ein spät auftretendes Indiz. Dies tritt meist in Verbindung mit einer arteriellen Hypertension auf. Die Pathogenese der renovaskulären Hypertension (RVHT) wird hauptsächlich hormonell durch die Überfunktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems der ischämischen Niere verursacht.⁶

Durch eine Stenose entwickelt sich ein renales Sauerstoffdefizit und eine Hypoperfusion des juxtaglomerulären Apparats, das zur Freisetzung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere führt.⁷ Dies aktiviert die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II, welches den Anstieg von Aldosteron induziert. Zudem bedingt Angiotensin II eine Vasokonstriktion und Aldosteron eine Retention von Natrium und Wasser. Diese beiden Mechanismen führen im Verlauf zu einer RVHT. Die RVHT manifestiert sich in 1 bis 5% eines

unselektierten Patientenkollektivs mit einer Hypertension und in 20 bis 40% der Patienten mit einer schwerwiegenden refraktären Hypertension.⁸

Eine vielschichtige Diagnostik ist zur Bestätigung einer Nierenarterienstenose von Nöten. Eine Kombination aus Klinik, Labor und Bildgebung ist hierbei die wichtigste Grundlage. Die NAS geht in seltenen Fällen mit einem abdominellen Strömungsgeräusch einher. Zudem ist eine sich verschlechternde oder resistente Hypertension mit anderweitig nicht abzuleitender Nierenfunktionsstörung und Elektrolytimbalance typisch. Ebenso sollte eine NAS als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn sich nach ACE-/AT1-Blocker-Gabe eine Nierenfunktionsverschlechterung zeigt.

⁹Anerkannte Screening-Verfahren sind die Captopril-Szintigraphie und die weniger invasive Duplex-Sonographie.¹⁰

Als Methode der Wahl zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik werden mehrere Methoden diskutiert, um eine bestmögliche Sensitivität und Spezifität zu erzielen. Von einer Magnetresonanztomographie (MRA) über eine computertomographische Angiographie (CTA) bis hin zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) stehen einige vielversprechende Optionen zur Verfügung.¹¹ Da viele der Patienten mit NAS und einer potentiell damit einhergehenden Niereninsuffizienz von Grund auf schlechte Nierenfunktionswerte aufweisen, sind die kontrastmittelbasierten Bildgebungen der MRA und CTA bei einigen schon von vornherein kontraindiziert.¹² Die zu verwendenden Bildgebungen müssen daher über den Risiko-Nutzen-Faktor klar abgewogen und indiziert werden.

Mit dem heutigen Wissenstand ist es oft noch schwer einzuschätzen, ab welchem Schweregrad eine Nierenarterienstenose für einen Hypertonus verantwortlich ist. Die Mehrheit der Experten einigte sich darauf, dass eine Verengung des Gefäßlumens um 70% eine hämodynamisch signifikante Veränderung aufweist. Die physiologischen Auswirkungen schwächer

ausgeprägter Engstellen hängt zudem noch vom individuellen Gefäßwiderstand und dem Zustand des selbstregulierenden Nierensystems ab.¹³

Nachdem viele Jahre nur sehr invasive Eingriffe, wie z. B. eine offene Revaskularisation oder Bypass-Operationen, zur Regulierung eines renal bedingten Hypertonus zur Verfügung standen, etablierte sich ab 1978 die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) als minimal-invasive Maßnahme.¹⁴ Später wurde diese Methode durch die Möglichkeit einer Stentimplantation ergänzt¹⁵. Technische Verbesserungen in der Diagnostik und bei den interventionellen Therapieverfahren haben in den letzten 20 Jahren zu einer häufigen Anwendung dieser endovaskulären Therapie und Ausweitung der Revaskularisationsindikation geführt.¹⁶

Der technische Erfolg einer endovaskulären Therapie mit Stentimplantation wird in der Regel anhand eines monochromatischen DSA-Bildes (schwarz-weiß) beurteilt, wobei der Gefäßdiameter und das Perfusionsverhalten als Parameter einbezogen werden. Mit dem i-Flow-Algorithmus® (Siemens, Forchheim, Deutschland) steht mittlerweile eine polychromatische Darstellungsmethode im Rahmen einer DSA zur Verfügung, die farbkodiert die Anflutungsintensität in Abhängigkeit von der Zeit in einem festgelegten Messpunkt des Gefäßes angibt.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, herauszufinden, ob der IFlow Algorithmus® im Rahmen einer endovaskulären Therapie mit Stentimplantation bei renovaskulärem Hypertonus geeignet ist, als zusätzlicher Parameter des technischen Erfolges zu dienen.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Würzburg geprüft und freigegeben (20200904 01).

5 Material und Methodik

5.1 Das Patientenkollektiv

In unsere retrospektive Untersuchung wurden 32 Patienten im Zeitraum von Februar 2009 bis April 2019 eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 68,7 Jahre und reichte von 24 bis zu einem Alter von 85 Jahren. Davon waren 16 Patienten männlich und weitere 16 weiblich.

Alle Patienten wiesen eine symptomatische renovaskulär bedingte Hypertonie auf. Weitere Risikofaktoren in der Vorgeschichte der Patienten wurden ebenfalls eruiert, um eventuelle Zusammenhänge im Verlauf der Erkrankung festzustellen.

Geschlechterverteilung (weiblich: männlich)	16:16	
Mittleres Alter (in Jahren)	71 (23 – 81)	
Bildgebende Vordiagnostik		
MRT	23	71,9
CT	2	6,3
Ultraschall	4	12,5
	Anzahl der Patienten	%
Risikofaktoren und Vorerkrankungen		
Diabetes mellitus	15	46,9
Raucher	6	18,8
Hyperlipidämie	20	62,5
Adipositas	8	25,0
COPD	3	9,4
Atherosklerose	24	75,0
KHK	8	25,0
Herzinsuffizienz	11	34,4
Hypertonus	32	100
Therapierte Seite		
Rechts	10	31,3
Links	12	37,5
Beide	9	28,1

Tabelle 1: Das Patientenkollektiv

Die Einschlusskriterien für unsere Analyse waren folgende:

- Bei jedem Patienten war eine PTA mit Stentimplantation in eine Nierenarterie bei therapierefraktärem Hypertonus und Einschränkung der Nierenfunktion erfolgt.
- Während der hierbei erfolgten PTA und Stentimplantation mussten monochromatische DSA-Untersuchungen seriell angefertigt worden und im Picture Archiving and Communication System (PACS-System) hinterlegt sein, um für diese Analyse den iFlow-Algorithmus regelrecht anwenden zu können.

Einige der seit 2009 renovaskulär angioplastierten Patienten wurden nicht in diese Studie inkludiert, weil einige ihrer DSAs aufgrund des mangelnden Speicherplatzes des vormaligen PACS-Systems nicht seriell, sondern nur als Einzelbild hinterlegt waren.

Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte am Tag der eigentlichen Intervention, da keine ausgedehnte stationäre Prämedikation von Nöten war.

5.2 Perkutane transluminale Angioplastie einschließlich Stentimplantation

Vor Initiierung des Eingriffs erfolgt eine sterile Abdeckung des Patienten nach zuvor erfolgter Desinfektion der zu punktierenden Stelle. Die Eingriffe wurden bei allen Patienten über einen transfemorale Zugang in Lokalanästhesie (Mepivacain, Aspen Germany GmbH, München, Deutschland) an einer Angiographieeinheit vom Typ Axiom Artis Zee® (Siemens, Forchheim, Deutschland) vorgenommen. Die eigentliche transfemorale Punktion erfolgte im Bereich der Arteria femoralis communis. In Seldingertechnik wurden kurze Schleusen der Größe 6-French (Radifocus, Terumo, Japan) oder armierte Führungsschleusen der Größe 6- bis 7-French (Destination, Terumo, Japan) führungsdrahtgestützt über die Arteria femoralis communis eingebracht. Anschließend erfolgte unter röntgenbasierter Durchleuchtung die Sondierung des Abgangs der jeweilig zu behandelnden Arteria renalis mit einem geeigneten Katheter (C1- oder VS-Konfiguration). Auf eine Übersichtsangiographie wurde aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion der Patienten verzichtet. Als Grundlage dienten zuvor angefertigte MRAs oder CTAs. Nach erfolgreicher Sondierung des Nierenarterienabgangs bzw. Ostiums erfolgte die Durchführung einer ersten DSA zur Darstellung der bekannten NAS mit jodhaltigem Kontrastmittel. Es wurde überwiegend Imeron 300 (Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) als Kontrastmittel eingesetzt. Dabei handelt es sich um ein iodhaltiges, monomeres, nichtionisches Röntgenkontrastmittel. Röntgenstrahlen werden vom Iod absorbiert. Dadurch werden die Regionen des Körpers sichtbar, in denen sich Kontrastmittel befindet. Generell erfolgte die Verabreichung von KM-Portionen in einer Menge von 5 – 10 ml in einer 1:1 Verdünnung mit NaCl. Die Stenose wurde nun mit einem geeigneten Führungsdraht mit einem „Tipload“ zwischen 4 und 18 g passiert. Es erfolgte dann die Vordilatation der Stenose mit einem niedrigprofiligen Ballonkatheter (4 bis 5 mm im Diameter). Im Anschluss wurde nun über den Führungsdraht (0,018- oder 0.014 Inch), zumeist gestützt über eine Führungsschleuse, ein Stentsystem in das vordilatierte Gefäßsegment navigiert und an entsprechender

Stelle der Stent platziert. Bei den verwendeten Stents handelte es sich um ballonmontierte „Over-the-wire“- oder in erster Linie „Monorail“-Stentsysteme. Die verwendeten Stentdiameter (5 bis 8 mm) orientierten sich an dem nativen Durchmesser des nicht-afektierten Nierenarterienhauptgefäßes. Nach Entfaltung des Ballonkatheters und Anmodellieren bzw. Implantation des Stents in die Gefäßwand wurde zuletzt eine Kontrollangiographie erstellt, um zu bestätigen, dass die Engstelle beseitigt und damit eine verbesserte Nierenperfusion erreicht wurde. Abschließend wurden alle Instrumentarien entfernt. Nach dem Eingriff musste nun 10 - 15 Minuten manuell Druck auf die Punktionsstelle in der Leiste ausgeübt werden, um eine Hämostase herbeizuführen. In einigen Fällen wurde aus Gründen des Patientenkomforts ein Verschlussystem (Starclose, Abbott Vascular, Redwood City, California, USA) verwendet. Hiernach wurde zusätzlich ein Druckverband angebracht und der Patient bei ca. 6 -12-stündiger strikter Bettruhe überwacht. Wenn in diesem Zeitraum keine Komplikationen auftraten, durfte der Patient die Klinik wieder verlassen.

In folgender Tabelle sind die implantierten Stents aufgelistet:

Stenttyp	Tsunami, Terumo, Tokio, Japan	Herculink-Elite, Abbott Vascular, Redwood City, California, USA	Visipro, Medtronic, Minneapolis, MN, USA	Formula, Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA	Palmaz-Blue, Cordis, Fremont, California, USA	Aneugraft, Amnis Therapeutics, Or Akiva, Israel
Größen	6/18mm	6/18mm	8/17mm	6/16mm	8/18mm	4/27mm
	6/12mm	6/12mm		5/12mm	8/15mm	
	5/18mm	5/12mm		6/12mm		

Tabelle 2: Stenttypen

Diese eben beschriebenen Schritte mussten standardmäßig bei allen Patienten erfolgt sein, um sich für diese retrospektive Analyse zu qualifizieren. Das Ziel des Therapieansatzes war, durch Aufheben der Stenose eine bessere

Durchblutung der Niere zu erzielen, um als Resultat eine verbesserte Nierenfunktion sowie die Linderung des Hauptsymptoms einer renovaskulären Hypertonie zu erreichen.

Als Unterstützung zur verbesserten Determinierung der Durchblutung wurde ein farbkodierter (polychromatischer) Algorithmus auf die DSA-Bildserie angewandt. Diese Software macht es möglich, durch Umwandlung von 2D-DSA-Sequenzen in ein einzelnes farbkodiertes Bild prä- und post-interventionell die Zeit festzustellen, bei der das Kontrastmittel während seiner Anflutung in einem vordefinierten Gefäßsegment seine maximale Dichte erreicht hat. Dieser Parameter wird als „mean time to peak“ (TTP) in Sekunden bezeichnet.^{17 18} und sollte in dieser Arbeit als primärer Endpunkt evaluiert werden.

Auf den folgenden Bildern werden die einzelnen Schritte des interventionellen Eingriffs mit monochromatischen Bildern dargestellt:



Abbildung 1: Kontrastmitteldarstellung vor der Stentimplantation über einen VS-Katheter monochromatisch



Abbildung 2: Ballondilatation



Abbildung 3: Nicht-expandierter Stent



Abbildung 4: Ballonexpandierter Stent



Abbildung 5: Kontrastmitteldarstellung nach der Stentimplantation monochromatisch

5.3 Datenerfassung

Ein festgelegter Ablauf und Aufbau des Messprozesses wurde für jeden Patienten eingehalten, um vergleichbare Ergebnisse erhalten zu können. Als erster Schritt wurde bei jedem Patienten ein präinterventionelles monochromatisches DSA-Bild (DSA-Bild vor PTA bzw. Stentimplantation) in der Serie herausgesucht, in dem ein vollständiges Bild von der Katheterspitze im oder unmittelbar vor dem Ostium der jeweiligen Arteria renalis bis hin zum Nierenparenchym in seiner Gesamtheit gut durch das Kontrastmittel sichtbar waren. Die Bildakquisition erfolgte unter Zuhilfenahme des PACS. Auf dieses Bild wurde dann die Syngo-iFlow®-Software angewandt, wodurch alle Bereiche der Aufnahme farbkodiert (polychromatisch) dargestellt wurden.

Um bei der Messung relevante Ergebnisse zu erhalten, mussten standardisierte Messpunkte festgelegt werden. Bei allen Patienten wurde an diesen Orten dreimal mit Hilfe des farbkodierten Programms cursorgesteuert gemessen, um den Mittelwert zu bestimmen und tabellarisch festzuhalten.

Die festgelegten Messpunkte waren dabei wie folgt:

1. Prästenotische Arteria renalis ostiumnah bzw. Aorta abdominalis auf Niveau des Nierenarterienursprungs/-abgangs,
2. in der Stenose,
3. poststenotische Arteria renalis,
4. kaudaler Abgang einer Segmentarterie 1. Ordnung,
5. apikales Parenchym,
6. Parenchym auf Hilushöhe,
7. basales Parenchym.

Anschließend konnte an diesen festgelegten Lokalisationen die mittlere TTP (Kontrastmittelanflutungszeit) in Sekunden festgestellt werden.

Eingehalten wurde dieser Ablauf sowohl für die präinterventionellen Bilder als auch für die Verlaufskontrolle nach der Stentimplantation. Da die Stenosen nach den Eingriffen nicht mehr zu verifizieren waren, wurden die Messpunkte im ehemals stenosierten Segment der Arteria renalis angepasst. In den

postinterventionellen Bildern wurde deshalb vor dem Stent (bzw. bei ostialen Stenosen im vorderen Drittel des Stents), im Bereich des Stents, sowie direkt hinter dem Stent gemessen.

Durch diesen standardisierten Prozess konnte visualisiert werden, inwieweit sich die Zeit der Anflutung bis zur maximalen Dichte des Kontrastmittels (TTP) durch die Implantation eines Stents verändert hatte. Die Ergebnisse wurden zunächst in Tabellen mit Zuhilfenahme des Programms Microsoft Excel (Version 16.15, Berlin, Deutschland) festgehalten.

Die folgenden Bilder zeigen die polychromatischen Durchleuchtungsbilder nach Anwendung des iFlow-Algorithmus:

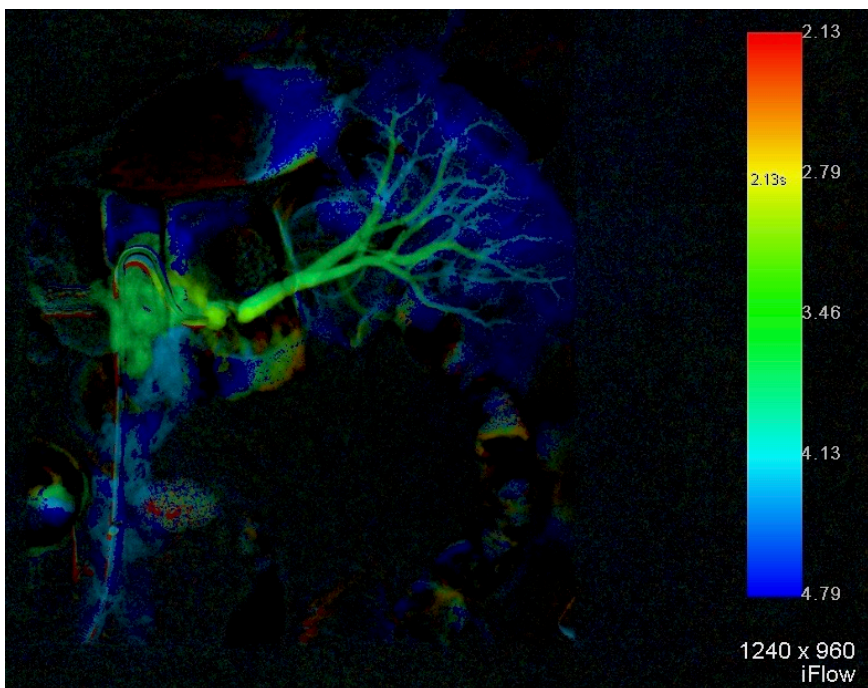


Abbildung 6: Kontrastmitteldarstellung vor der Stentimplantation über einen VS-Katheter nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus

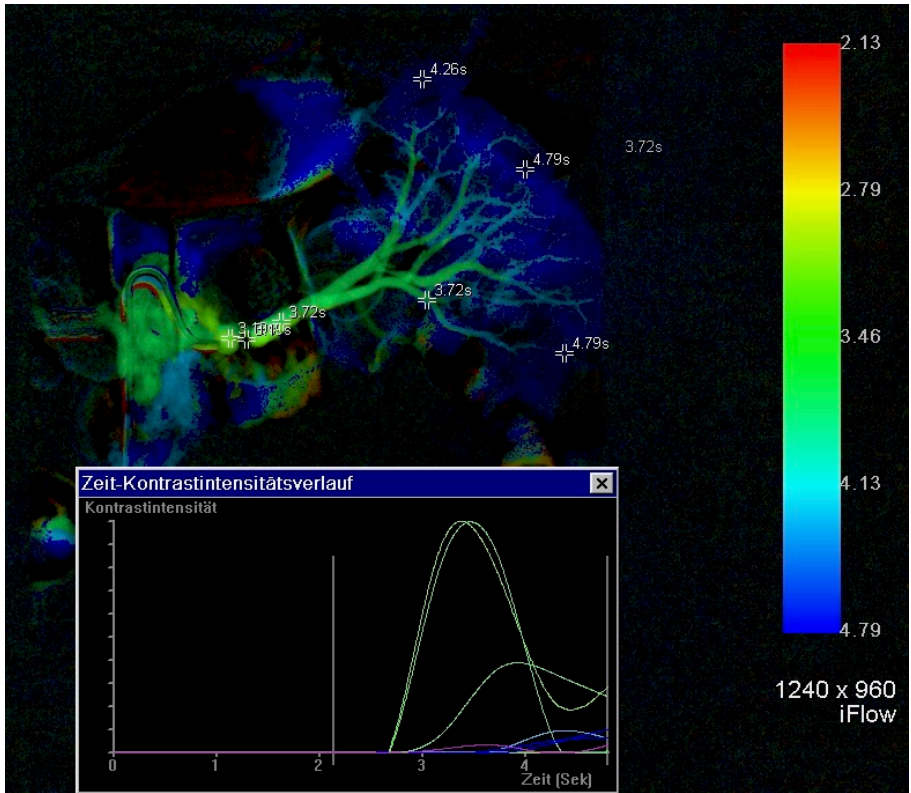


Abbildung 7: Kontrastmitteldarstellung vor der Stentimplantation über einen VS-Katheter nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus mit Messpunkten

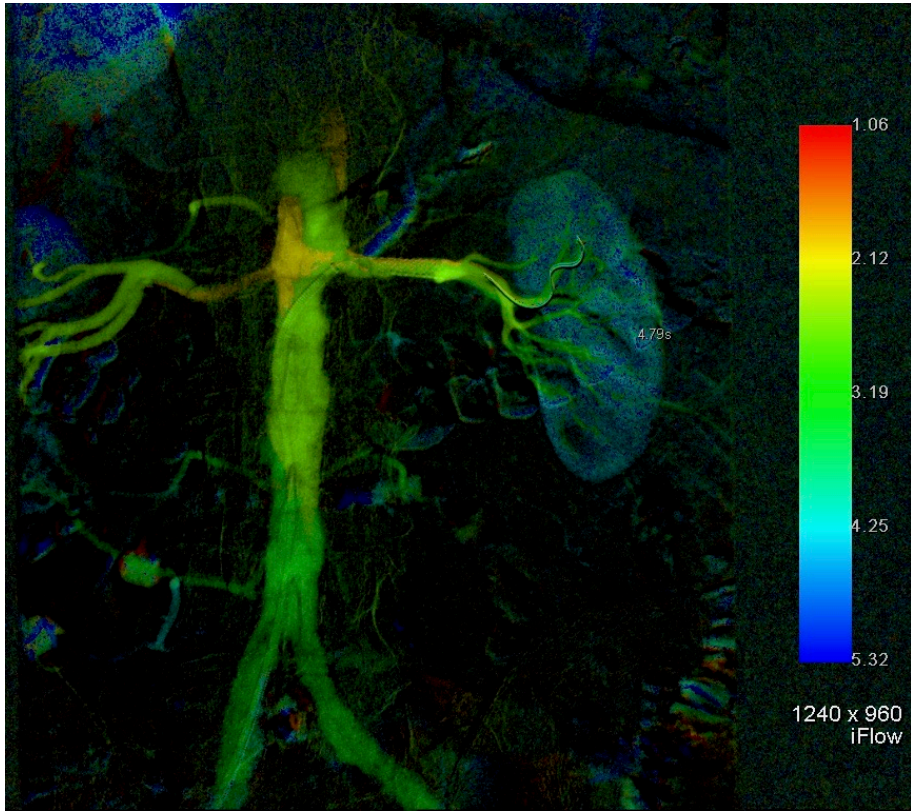


Abbildung 8: Kontrastmitteldarstellung nach der Stentimplantation nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus

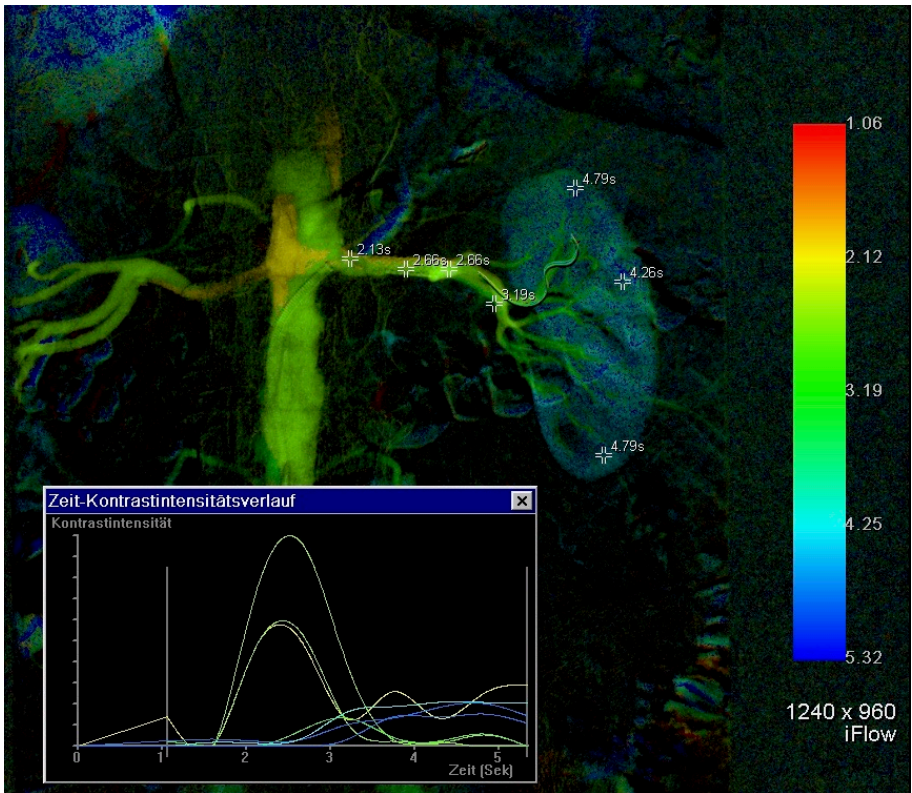


Abbildung 9: Kontrastmitteldarstellung nach der Stentimplantation nach Anwendung des farbkodierten iFlow-Algorithmus mit Messpunkten

Wichtig für die Patienten war nun, inwiefern sowohl die RVHT, als auch die Nierenfunktion durch die interventionelle Therapie eine Besserung erfuhren. Dafür wurden die dokumentierten Blutdruck- und Kreatininwerte vor dem Eingriff sowie nach der Intervention über das Labordatenprogramm Lauris, das Patientenkurvendokumentationsprogramm MEONA, sowie durch regelmäßige Kontrollen der jeweiligen Hausärzte der Patienten erfasst und verglichen. Hierbei ergab sich ein Median der postinterventionellen Follow-up-Kontrolle von 24 Tagen bei einer Zeitspanne von 1 und 848 Tagen.

Um die Aussagekraft des iFlow-Algorithmus noch besser beschreiben zu können, wurde dann eruiert, ob durch die Ergebnisse der farbkodierten Bilder Vorhersagen über die Verbesserung der periprozeduralen Nierenretentionsparameter, in diesem Fall das Kreatinin, und die Verbesserung der RVHT, in diesem Fall der systolische Blutdruckwert, getroffen werden konnten.

Um einen wichtigen Risikofaktor miteinzubeziehen, sollte neben der Nierenfunktion als ein sekundärer Endpunkt dieser Arbeit herausgearbeitet werden, ob es bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) zu einer signifikanten Besserung der Durchblutung, speziell des peripher gelegenen Nierenparenchyms, kommt. Ein DM lag bei 15 der 32 Patienten in unserem Kollektiv vor.

Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde zusätzlich der Einfluss des Geschlechts in Augenschein genommen. Dabei wurde versucht, festzustellen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf das Outcome der Intervention hatte.

5.4 Statistische Auswertung

Die statistische Datenverarbeitung erfolgte mit Unterstützung des Lehrstuhls für Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg unter Zuhilfenahme des Programms SPSS (Version 23.0, IBM Analytics, Armonk, New York, USA). Zunächst wurden die Vorher-Nachher-Werte als abhängige Stichproben miteinander verglichen. Da keine Normalverteilung gegeben war, wurde dafür der Wilcoxon-Test herangezogen. Dieser testet, ob es zu einer signifikanten Änderung der abhängigen Variable (Mean time to peak) nach Stentimplantation kommt. Die Nullhypothese - keine Änderung - wurde zweiseitig auf das Niveau $p \leq 0,05$ getestet. Nach selbigem Prozedere wurden ebenfalls die Kreatininwerte, erfasst über das Labordatenprogramm LAURIS, sowie die Blutdruckwerte, erfasst über das Patientkurvenprogramm MEONA, vor und im Verlauf nach der interventionellen Therapie untersucht. Weiterführend wurde dann die Veränderung der mittleren TTP als Stichprobe an einem Messpunkt (Segmentarterie) mit der Veränderung des Kreatinins verglichen, um mit dem Spearman-Test auf eine Korrelation von nicht-normalverteilten Werten zu testen.

Um herauszufinden, ob es einen Einfluss des Diabetes mellitus und des Geschlechts auf das Outcome des hier angewendeten Therapieansatzes gibt, wurde für die erfassten Daten der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik werden in folgender Schreibweise festgehalten: Median (25%-,75%-Quartil).

6 Ergebnisse

6.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum zwischen 2009 und 2017 wurden 59 Patienten im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie bei therapierefraktärer Hypertonie bei Nierenarterienstenose mit einer Stentimplantation behandelt. Davon erfüllten 32 Patienten die geforderten Einschlusskriterien.

6.2 Vergleichsstatistik

6.2.1 Mean time to peak

Hier wird der Wert in Sekunden der mean time to peak (TTP) durch das Syngo iFlow® Programm vor der interventionellen Therapie mit der TTP nach PTA und Implantation eines Stents verglichen.

Für die Statistische Auswertung ergaben sich für die vorhandenen Werte folgende Ergebnisse:

Messpunkte	Test	P-Wert	Ergebnis	Perzentile 25%	Perzentile 75%	Mittelwert	Median
prästenotisch vor	Shapiro	0,01294	Normalverteilt	3,055	3,495	3,200312	
prästenotisch nach	Shapiro	0,008733	Normalverteilt	2,66	3,19	2,974063	
in Stenose vor	Shapiro	0,02416	Normalverteilt	3,19	3,54	3,260937	
in Stenose nach	Shapiro	0,006892	Normalverteilt	2,66	3,19	3,007188	
poststenotisch vor	Shapiro	0,08502	Nicht Normalverteilt	3,19	3,72		3,19
poststenotisch nach	Shapiro	0,004657	Normalverteilt	2,66	3,4975	3,101562	3,19
Segmentarterie vor	Shapiro	0,003964	Normalverteilt	3,54	3,9	3,624834	
Segmentarterie nach	Shapiro	0,01018	Normalverteilt	3,01	3,72	3,360625	
P-oben vor	Shapiro	0,0000168	Normalverteilt	4,26	5,0125	4,650667	4,43
P-oben nach	Shapiro	0,3136	Nicht Normalverteilt	4,0725	4,79		4,26
P-mitte vor	Shapiro	0,0002204	Normalverteilt	4,26	5,14	4,678	4,61
P-mitte nach	Shapiro	0,2883	Nicht Normalverteilt	3,9	5,1		4,44
P-unten vor	Shapiro	0,000271	Normalverteilt	4,26	5,14	4,691	4,525
P-unten nach	Shapiro	0,4481	Nicht Normalverteilt	4,26	5,0975		4,44

Tabelle 3: Statistische Ergebnisse I

Messpunkte	Test	P-Wert	Veränderung
prästenotisch vor	T-Test	0,01806	-0,226249
prästenotisch nach			
in Stenose vor	T-Test	0,00824	-0,253749
in Stenose nach			
poststenotisch vor	Wilcox	0,06426	0
poststenotisch nach			
Segmentarterie vor	T-Test	0,008566	-0,264209
Segmentarterie nach			
P-oben vor	Wilcox	0,037	-0,17
P-oben nach			
P-mitte vor	Wilcox	0,07333	-0,17
P-mitte nach			
P-unten vor	Wilcox	0,4204	-0,085
P-unten nach			

Tabelle 4: Statistische Ergebnisse II

Die Aufgabe des Testes war es, die Nullhypothese (keine Veränderung der Mean time to peak nach Stentimplantation) zu überprüfen. Wie in der Tabelle zu sehen, konnte bei allen Messpunkten eine negative Veränderung festgestellt werden. Das bedeutet, dass die mittlere Anflutungszeit (TTP) als repräsentativer Parameter des Blutflusses nach der interventionellen Therapie kürzer ist und damit die Flussdynamik des Blutes verbessert wurde, wodurch die Nullhypothese widerlegt wird.

Bis auf die 4 Messpunkte war der 2-seitig geprüfte p-Wert $< 0,05$.

Dementsprechend kann nun postuliert werden, dass auf Segmentalebene die mittlere TTP durch die PTA und Stentimplantation signifikant kürzer ist als vor dem interventionellen Eingriff. Dies trifft jedoch nicht auf die Subsegmentalebene zu.

6.2.2 Nierenfunktion - Kreatinin

Nach selbigem statistischem Verfahren (parameterfreier Wilcoxon-Test) wurde nun getestet, ob es durch diesen Therapieansatz auch zu einer klinischen Verbesserung der Nierenfunktion der jeweiligen Patienten kommt. Als zu untersuchende Variable wurde hierfür das Muskelabbauprodukt Kreatinin als repräsentativer Wert für die Nierenfunktion herangezogen.

Statistisch kommt es zu folgenden Ergebnissen:

	N	Perzentile		
		25.	50. (Median)	75.
Kreatinin präinterventionell	32	1,1400	1,6600	2,8650
Kreatinin postinterventionell	28	1,0000	1,3050	1,7400

Tabelle 5: N: Anzahl der Patienten; Einheit: Sekunden

Statistik für Test

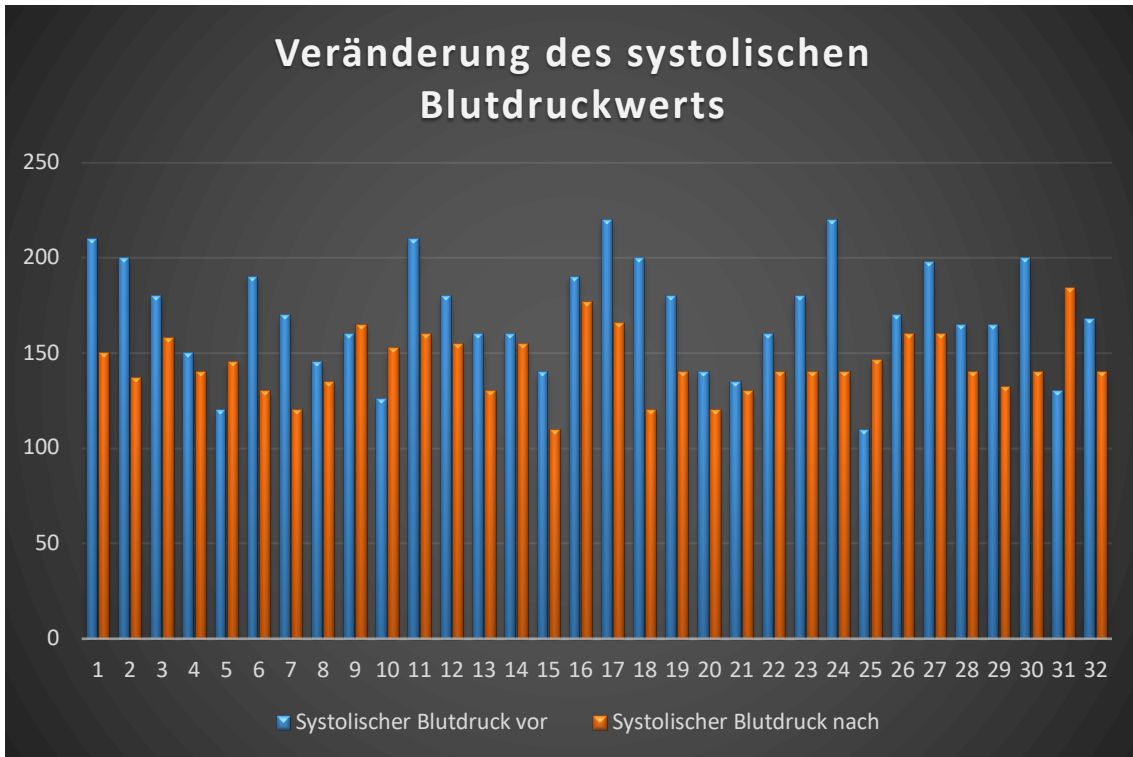
	Kreatinin postinterventionell – Kreatinin präinterventionell
Z	-3,442
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001

Tabelle 6: Statistisches Ergebnis Wilcoxon-Test für Kreatinin

Der Vergleich der Kreatininwerte vor und nach der Stentimplantation zeigt eine statistisch signifikante Veränderung ins Negative ($Z = -3,422$). Dies bedeutet, dass postinterventionell die Kreatininwerte signifikant niedriger sind als vor dem Eingriff ($p < 0,05$).

6.2.3 RVHT- Systolischer Blutdruckwert

Eine therapierefraktäre RVHT zusätzlich zur eingeschränkten Nierenfunktion ist das Hauptsymptom der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe. Daher wird er hier als sekundärer Parameter mittels des parameterfreien Wilcoxon-Tests getestet, um zu evaluieren, wie sich der Hypertonus nach einer PTA und Stentimplantation der Nierenarterien bei NAS verhält. Da sich der Blutdruckwert aus einem systolischen Druck und einem diastolischen Druck zusammensetzt, wurde der systolische Wert als repräsentativer Parameter verwendet. Graphik 1 zeigt in diesem Kontext die Veränderung des Hypertonus nach endovaskulärer Behandlung.



Grafik 1: x-Achse: Patienten, y-Achse: systolischer Blutdruckwert in mmHg

Statistisch kommt es zu folgenden Ergebnissen:

Ränge				
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Blutdruck systolisch nach - Blutdruck systolisch vor	Negative Ränge	27 ^a	16,87	455,50
	Positive Ränge	5 ^b	14,50	72,50
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	32		
a. Blutdruck systolisch nach < Blutdruck systolisch vor				
b. Blutdruck systolisch nach > Blutdruck systolisch vor				
c. Blutdruck systolisch nach = Blutdruck systolisch vor				

Tabelle 7: N: Anzahl der Patienten

Statistik für Test^a	
	Blutdruck systolisch nach – Blutdruck systolisch vor
Z	-3,583 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

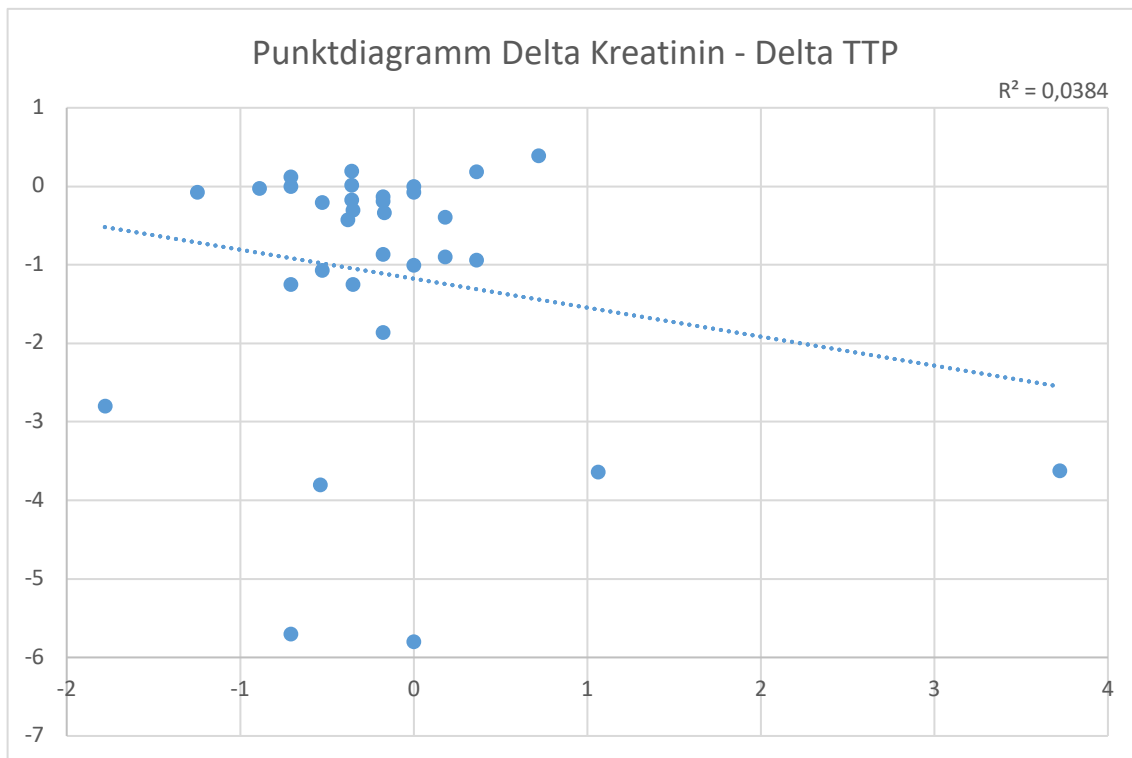
Tabelle 8: Ergebnis Wilcoxon-Test für die Blutdruckwerte

Der Vergleich der systolischen Blutdruckwerte vor und nach PTA und Stentimplantation zeigt eine deutliche, statistisch signifikante ($p < 0,05$) Veränderung im Sinne niedrigerer Blutdruckwerte ($Z = -3,583$). Dies bedeutet, dass die Blutdruckwerte der Patienten durch eine PTA und Stentimplantation deutlich verbessert werden konnten.

6.3 Korrelationsstatistik

6.3.1 Kreatinin-Veränderung – TTP-Veränderung

Um nun die beiden Vergleichsstatistiken zu verbinden, wurden diese durch einen Korrelationstest verknüpft. Durch eine Korrelation nach Spearman soll nun herausgefunden werden, ob das Ausmaß der Veränderung der „mean time to peak“ mit dem Ausmaß der Veränderung der Kreatininwerte korreliert. Dabei wurde repräsentativ für alle Messpunkte der Messpunkt mit der größten Signifikanz in der Statistik benutzt (Segmentarterie). Zunächst werden die Veränderungen in einem Diagramm zur Veranschaulichung gegenübergestellt:



Grafik 2: x-Achse: TTP-Veränderung postinterventionell in Sekunden. ; y-Achse: Kreatininveränderung in mg/dl

In der folgenden Tabelle sind nun die statistischen Ergebnisse mittels Testung nach Spearman aufgetragen:

Korrelation

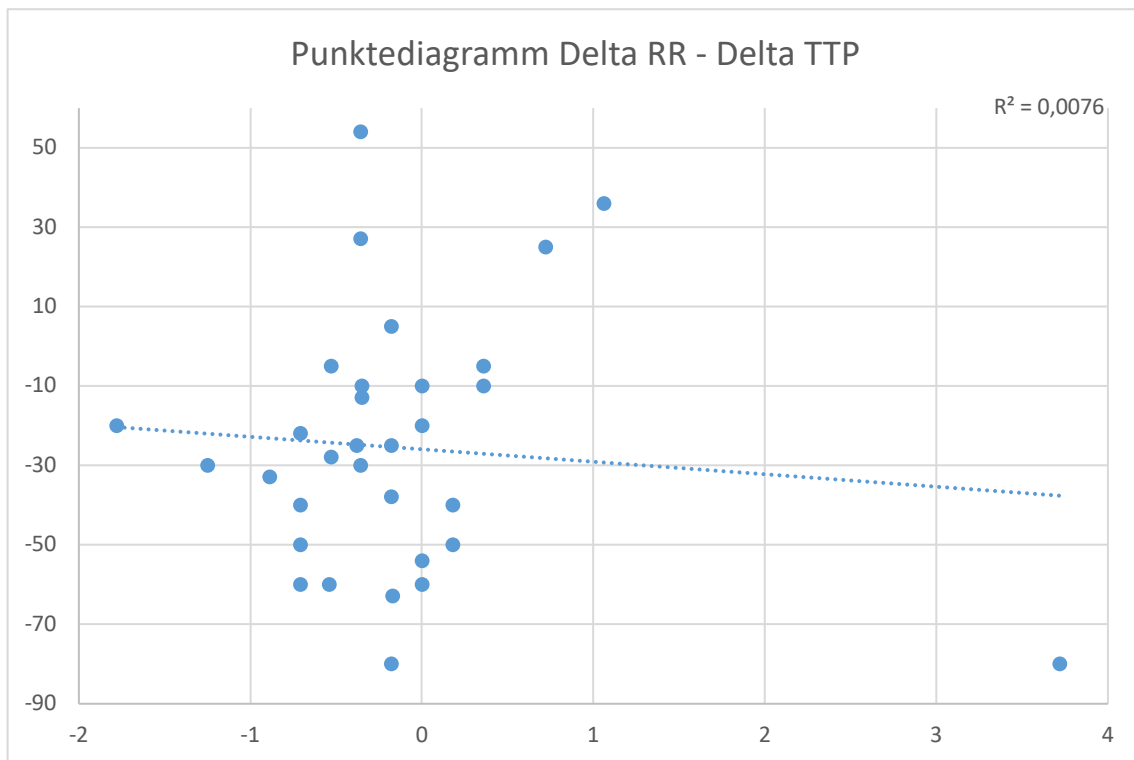
			TTP-Veränderung postinterventionell	Kreatiniveränderung postinterventionell
Spearman-Rho	TTP-Veränderung postinterventionell	Korrelationskoeffizient	1,000	-,024
		Sig. (2-seitig)	.	,896
		N	32	32
	Kreatiniveränderung postinterventionell	Korrelationskoeffizient	-,024	1,000
		Sig. (2-seitig)	,896	.
		N	32	32

Tabelle 9: N: Anzahl der Patienten

Wie in der Tabelle zu entnehmen, ist keine signifikante Korrelation nachweisbar. Man kann aber an dem Wert -0,024 eine minimale Tendenz erkennen, die dafürspricht, dass es bei einer Verkürzung der „mean time to peak“ zu einer Erniedrigung des Kreatininwertes kommt, dies allerdings nicht in einem signifikant zu korrelierenden Ausmaß.

6.3.2 Blutdruck-Veränderung – TTP-Veränderung

Dieselbe Korrelation nach Spearman wurde nun für die mittlere TTP und den Blutdruckwert getestet. Hierfür wurde der systolische Blutdruckwert als repräsentativer Wert herangezogen.



Grafik 3: x-Achse: TTP-Veränderung in Sekunde; y-Achse: Blutdruckwertveränderung in mmHg.

In der folgenden Tabelle sind nun die statistischen Ergebnisse mittels der Testung nach Spearman aufgetragen:

Korrelationen			Delta-TTP	Delta-RR
Spearman-Rho	TTP-Veränderung	Korrelationskoeffizient	1,000	,235
	postinterventionell	Sig. (2-seitig)	.	,196
	N		32	32
	RR-Veränderung	Korrelationskoeffizient	,235	1,000
	postinterventionell	Sig. (2-seitig)	,196	.
	N		32	32

Tabelle 10: N: Anzahl der Patienten

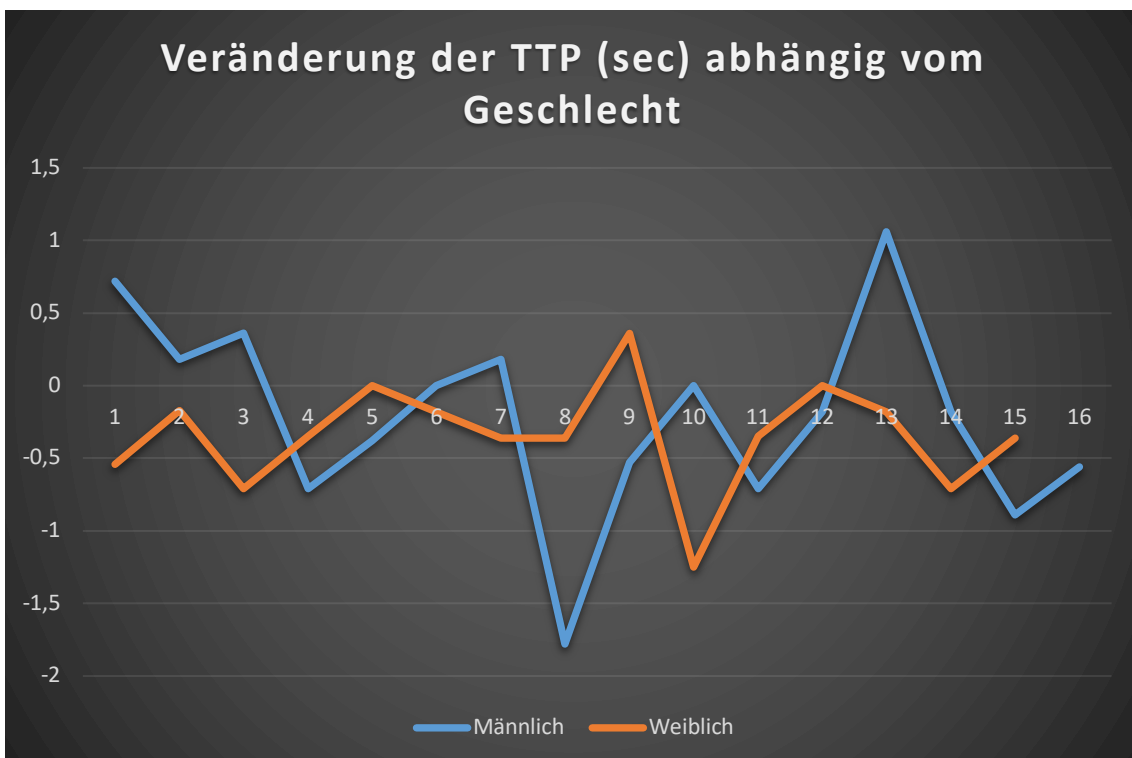
Auch bezüglich der Blutdruckwerten wird erkennbar, dass keine signifikante Korrelation zwischen der TTP-Veränderung und der Blutdruckwertveränderung nachweisbar ist.

6.4 Prädiktorenstatistik

6.4.1 Geschlecht

Um herauszufinden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf das Outcome der interventionellen Therapie hat, wurden mit Hilfe des des Mann-Whitney-U-Tests die Gruppen „weiblich“ und „männlich“ und deren TTP-Veränderung gegenübergestellt.

Dies ist zur Veranschaulichung zunächst graphisch dargestellt:



Grafik 4: x-Achse: Patienten; y-Achse: Veränderung der Mean time to peak in Sekunden

In den folgenden zwei Tabellen sind die statistischen Ergebnisse aufgeführt. Zuerst erfolgt die Darstellung der Ränge, nach der der Mann-Whitney-U-Test die Ergebnisse errechnet, danach das eigentliche Ergebnis der Auswertung.

Ränge					
	Geschlecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Median
Post- interventionelle Veränderung	Männlich	16	16,97	271,50	0,35
	Weiblich	16	16,03	256,50	0,18
	Gesamt	32			

Tabelle 11: N: Anzahl der Patienten

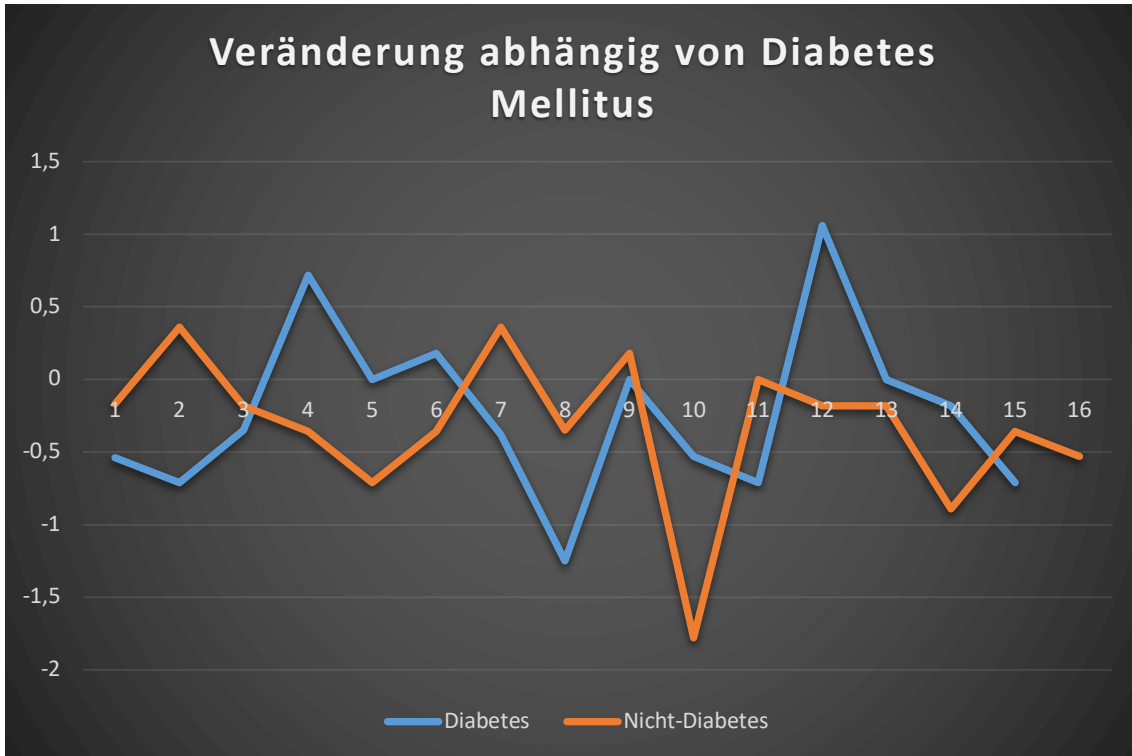
Statistik für Test	
	Delta
Mann-Whitney-U	120,500
Wilcoxon-W	256,500
Z	-,284
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,777
Exakte Signifikanz [2*(1- seitige Sig.)]	,780

Tabelle 12: Statistisches Ergebnis Mann-Whitney-U-Test für das Geschlecht

An der statistischen Auswertung kann man erkennen, dass das Geschlecht bei einem p-Wert von 0,78 ($p > 0,05$) keinen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Therapie hat.

6.4.2 Diabetes mellitus

Nach dem gleichen Testverfahren wurde nun ermittelt, ob ein Diabetes mellitus einen Einfluss darauf hat, wie erfolgreich die Kombination aus PTA und Stentimplantation war.



Grafik 5: x-Achse: Patienten; y-Achse: Veränderung der Mean time to peak in Sekunden

Ränge					
	Diabetes vs. Nicht-Diabetes	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Median
Post- interventionelle Veränderung	Nicht-Diabetes	17	17,00	289,00	0,35
	Diabetes	15	15,93	239,00	0,265
	Gesamt	32			

Tabelle 13: N: Anzahl der Patienten

Statistik für Test	
	Delta
Mann-Whitney-U	119,000
Wilcoxon-W	239,000
Z	-,322
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,747
Exakte Signifikanz [2*(1- seitige Sig.)]	,766

Tabelle 14: Statistisches Ergebnis Mann-Whitney-U-Test für Diabetes

Die Auswertung zeigt auch hier, dass ein Diabetes mellitus keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome des interventionellen Therapieansatzes hat ($p > 0,05$).

Da ein manifester Diabetes mellitus einer der Risikofaktoren für die Entstehung einer Mikroangiopathie ist, soll nun ein weiterer Test feststellen, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Messpunkten in der Veränderung der mittleren TTP gibt, um dann diesen Unterschied wiederum mit dem Diabetes mellitus in den peripheren Messpunkten zu korrelieren. Dafür wurde der Friedman-Test herangezogen, der alle Messpunkte separat betrachtet und auf Unterschiede der Veränderungen aufmerksam macht. (Nullhypothese = keine Unterschiede in der Veränderung.) Folgende Tabellen zeigen das Ergebnis dieser Auswertung:

	N	Perzentile		
		25.	50. (Median)	75.
Veränderung prästenotisch	30	-,53	0	0
Veränderung in der Stenose	30	-,53	-,17	0
Veränderung poststenotisch	30	-,53	-,09	0
Veränderung in der Segmentarterie	30	-,53	-,27	0
Veränderung im apikalen Parenchym	30	-,53	-,18	0
Veränderung im Parenchym auf Hilushöhe	30	-,7	-,18	,22
Veränderung basales Parenchym	30	-,58	-,17	,27

Tabelle 15: N: Anzahl der Patienten; Einheit: Sekunden

Ränge	
	Mittlerer Rang
Veränderung prästenotisch	4,35
Veränderung in der Stenose	4,10
Veränderung poststenotisch	4,27
Veränderung in der Segmentarterie	3,42
Veränderung im apikalen Parenchym	3,70
Veränderung im Parenchym auf Hilushöhe	3,60
Veränderung basales Parenchym	4,57

Statistik für Test	
N	30
Chi-Quadrat	7,789
df	6
Asymptotische Signifikanz	,254

Tabelle 16: Statistisches Ergebnis Friedman-Test für TTP bei Diabetes

Da dieser Test bereits aussagt, dass im gesamten Kollektiv der Patienten kein Unterschied zwischen den verschiedenen Messpunkten in der mittleren TTP besteht, muss kein weiterer Test zur Korrelation durchgeführt werden. Dieser Test bestätigt bereits, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der TTP gibt, und damit auch kein Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nachgewiesen werden kann.

7 Diskussion

Eine immer höher werdende Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten hat die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Nierenarterienstenose grundlegend verändert.¹⁹

Screening-Studien haben einen deutlichen Anstieg der NAST von 3% bei Patienten zwischen 50 bis 59 Jahren auf bis zu 25% bei Patienten über 70 Jahren aufgezeigt. Eine klinisch manifeste Arteriosklerose entsteht dabei insbesondere durch Verschlechterung einer bereits langjährig bestehenden Hypertension, und dementsprechend steigt die Inzidenz der Nierenarterienstenosen, insbesondere im höheren Lebensalter.²⁰

Eine signifikante Nierenarterienstenose (NAS) ist eine der Ursachen für das Entstehen oder die Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie und kann über eine ischämische Nephropathie zur Ausbildung einer Niereninsuffizienz und letztendlich zum definitiven Nierenversagen führen.²¹

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) bei einer Stenose von mehr als 70 - 80% des Gefäßlumens kann unter anderem auch zu einer strukturellen Herzerkrankung führen und hat möglicherweise auch einen Einfluss auf das Überleben der Betroffenen.

Der Stenosegrad korreliert dabei mit dem transläsionalen systolischen Druckgradienten, der meist zwischen 15 – 20 mmHg liegt. Die daraus resultierende Minderperfusion in Anwesenheit der NAST führt zu einer medullären Sauerstoffunterversorgung, die dadurch wiederum das RAAS stimuliert. Daraus resultierend kann es zu weiteren renalen Ischämien und Zerstörungsprozessen kommen. Dabei handelt es sich um Entzündungsreaktionen durch Zytokinaktivierung und oxidativen Stress, die letztlich mit einer intrarenalen Fibrose einhergehen können.

Die Mehrheit der Fälle resultiert aus arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen und zu 10% aus dem Vorliegen einer fibromuskulären Dysplasie, dann meist bei jüngeren weiblichen Patienten. Bei einem Drittel der Patienten ist auch ein beidseitiger Befall möglich.²²

Nierenarterienstenosen als Auslöser für eine Hypertonie wurden 1934 erstmals von Harry Goldblatt diagnostiziert, als er Hunden mit einer Klemme den Blutfluss zu den Nieren reduzierte und so einen Hypertonus induzieren konnte. Wurde diese wieder entfernt oder der Blutfluss anderweitig angehoben, verbesserte sich der Hypertonus wieder auf einen Normwert. Zusätzlich postulierte er, dass nicht nur der Blutdruck, sondern auch daraus folgend die Nierenfunktion und letztendlich das Überleben durch eine verminderte Nierenperfusion beeinflusst werden.²³

Therapeutische Ansätze reichen von der konservativen medikamentösen Therapie über die perkutane transluminale Angioplastie mit Stentimplantation bis hin zur operativen Revaskularisation. Durch die Fortschritte der minimal-invasiven perkutanen Stentimplantationen wurde die offene Operation mittlerweile größtenteils ersetzt²⁴.

Retrospektiv betrachtet entstand dadurch ein zum Teil unkritischer Einsatz dieser Methodik, da die Risiken für eine schwere Komplikation deutlich geringer waren als die der traditionellen Operationen. Allerdings entwickelte sich zu dieser Zeit auch der Fortschritt der medikamentösen Therapie immer weiter. Ganz speziell in der Therapie des renovaskulären Hypertonus waren durch Eingreifen von Medikamenten in das renale Renin-Angiotensin-System, wie zum Beispiel den Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren oder den Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern, erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Hierdurch gestaltete sich die medikamentöse Therapie der Hypertension einfacher und effizienter, und gilt heutzutage aufgrund ihrer soliden Datenlage als Therapie der ersten Wahl.²⁵ Hinzu kommt, dass die PTA mit oder ohne Stentimplantation oftmals mit dem Phänomen der neointimalen Hyperplasie und damit einer Restenose einhergeht.²⁶

Dennoch führten die genannten Entwicklungen zur Diskussion, welcher Ansatz der bessere ist. Gegenüber der Pharmakotherapie zeigte die Implantation von Stents in bisherigen Studien nicht immer einen relevanten Vorteil für die Patienten.²⁷

Bei beiden Behandlungsoptionen ist der Therapieerfolg gegenüber den möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen abzuwägen.

Endovaskuläre Eingriffe tragen neben der Entstehung einer neointimalen Hyperplasie mit Restenose weitere potentielle Risiken. Es kann zu peri - bzw. postoperativen Komplikationen kommen, wie beispielsweise einer akuten Thrombose, Blutungen oder auch Gefäßdissektionen. Aber auch medikamentös kann es beispielsweise bei der Applikation von ACE/AT-1-Hemmern durch eine sich entwickelnde intrarenale Hypotonie zu einem akuten Nierenversagen kommen, welches durch die von den Medikamenten resultierenden Dilatationen der Vasa efferentes ausgelöst wird.²⁸ Obwohl einige prospektiv randomisierte Studien einen geringen Vorteil der endovaskulären Therapie bei Patienten im Vergleich zur medikamentösen Therapie aufzeigen konnten, zeigte die ASTRAL Studie keine klinisch relevanten Vorteile für die angioplastierten Patienten.²⁹

Leitlinien bzw. Empfehlungen zeigen heutzutage aufgrund der vorliegenden Datenlage Behandlungsalgorithmen auf, die die Entscheidungsfindung hinsichtlich einer medikamentösen oder endovaskulären Therapieform erleichtern sollen.³⁰

Dies führte dazu, dass zum jetzigen Zeitpunkt nur noch Patienten endovaskulär behandelt werden sollen, die entweder medikamentös therapierefraktär sind, oder für die eine medikamentöse Therapie kontraindiziert ist.³¹

Entscheidend für einen klinischen Effekt der Revaskularisation ist daher eine sorgfältige Patientenselektion. Nur hämodynamisch relevante Nierenarterienstenosen zusammen mit den eben genannten Kriterien des therapierefraktären Hypertonus und einer eingeschränkten Nierenfunktion stellen eine Revaskularisationsindikation dar.³²

Als postinterventionelle Verlaufsparemeter dienten in dieser Arbeit folglich der Blutdruckwert (systolisch) und der Kreatininwert. Kreatinin entsteht im Muskel durch Abbau von Kreatinphosphat und wird in der gesunden Niere vollständig glomerulär filtriert. Wenn man von exzessiver Fleischzufuhr absieht, ist der Serumkreatininspiegel nahrungsunabhängig und korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate und damit der Funktionsfähigkeit der Niere.³³

In dieser Arbeit wurde nun ein Algorithmus getestet, der das technische Outcome einer PTA und Stentimplantation der Nierenarterien zusätzlich zu den klinischen Erfolgsparametern determinieren sollte. In diesem Kontext wurde neben den Kreatininwerten und den Blutdruckwerten als klinische Kenngrößen vor beziehungsweise nach dem interventionellen Eingriff der iFlow-Algorithmus eingesetzt, um durch die TTP vor und nach der Stentimplantation einen weiteren technischen Erfolgsparameter zur Verifizierung des Therapieerfolgs zu erhalten. Hierzu wurde zusätzlich evaluiert, ob die TTP-Ergebnisse mit den klinischen Verläufen der jeweiligen Patienten übereinstimmen. Auf diese Weise sollte eruiert werden, ob der iFlow Algorithmus als valider Parameter zur Determinierung oder auch bestenfalls Vorhersage für einen Therapieerfolg der Stentimplantation bei symptomatischen, flussrelevanten Nierenarterienstenosen eingesetzt werden kann.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sowohl die mittlere Kontrastmittelanflutungszeiten als auch die Kreatininwerte und die Blutdruckwerte nach der Intervention signifikant niedriger sind. Interessant scheint in diesem Zusammenhang, dass die mittlere TTP tatsächlich als zusätzlicher Sofortparameter für den technischen Erfolg dienen kann. Diese Tatsache konnte bisher nur in einer neuroradiologischen Publikation belegt werden, und zwar im Rahmen der Determinierung des Blutflusses bei Patienten mit intrakranieller Sinusvenenstenose.³⁴ Interessant scheint in diesem Zusammenhang, dass unsere technischen Erfolgsdaten jedoch nur eine Aussagekraft bis Segmentalebene haben. Das die Ergebnisse nicht für die Subsegmentarterien und das Nierenparenchym gelten, hängt höchstwahrscheinlich mit einer chronisch ischämischen Veränderung im jeweiligen Stromgebiet mit eingeschränkter Perfusion zusammen.

Um zusätzlich eine klinische Wertigkeit zu evaluieren, wurde die Korrelation zwischen TTP und Kreatininwert getestet. Hierbei zeigt sich zwar eine positive Korrelation zwischen den beiden Parametern, die allerdings nicht statistisch signifikant ist. Die niedrige Patientenzahl könnte ein Grund dafür sein. Seit 2009 wurden insgesamt 59 Patienten mit einer symptomatischen Nierenarterienstenose behandelt. Von dieser Gruppe wurden nur bei 32

Patienten DSA-Serienbilder während des interventionellen Eingriffs durchgeführt, welche essentiell für die Anwendung des iFlow Algorithmus sind. Dies war auf eine mangelnde Speicherkapazität des vorherigen PACS zurückzuführen. Die Patienten, bei denen nur Einzelbilder zur Dokumentation des technischen Therapieerfolgs durchgeführt wurden, konnten nicht in die Studie miteingeschlossen werden. Somit erfüllten lediglich 32 Patienten die Kriterien der korrekten Bildakquisition für den Einschluss in dieser Arbeit. Dies ist ebenfalls zurückzuführen auf den retrospektiven Aspekt der Studie. Im Unterschied zu prospektiv geplanten Studien war in dieser Arbeit kein standardisierter Ablauf der Intervention im Vorhinein festgelegt. Wäre dies der Fall gewesen, hätte man bei allen Patienten DSA-Serienbilder erstellt und somit den iFlow Algorithmus bei einer größeren Patientengruppe anwenden können. Damit wäre womöglich die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse deutlich gestiegen.

Da bei allen Patienten ein therapierefraktärer Hypertonus vorlag, wurden die Blutdruckwerte der Patienten vor und nach der Stentimplantation als ein klinischer Parameter verglichen. Dafür wurde der systolische Druck als repräsentativer Wert eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante negative Tendenz. Hieraus folgte, dass die Blutdruckwerte nach dem interventionellen Eingriff deutlich niedriger waren als vorher. Obwohl das Ergebnis der Blutdruckwerte sehr eindeutig ist, sind die Werte insgesamt trotzdem mit gewissem Vorbehalt zu betrachten. Eine Blutdruckmessung ist sehr von der durchführenden Person abhängig und gleichzeitig von der Situation und dem Allgemeinzustand, in dem sich die Patienten im Moment der Blutdruckmessung befinden. Zunächst ist bewiesen, dass in einer Klinik gemessene Blutdruckwerte deutlich höher ausfallen.³⁵ Des Weiteren beeinflussen Faktoren, wie Lage des Körpers, Tageszeit, Stimmungslage, zuvor stattgehabte körperliche Aktivität und Essenszufuhr die Blutdruckwerte deutlich. Zudem beeinflusst die jeweilige Kombination an antihypertensiven Medikamenten zum Zeitpunkt einer Messung ebenso die Werte.³⁶ Aufgrund des

retrospektiven Aspekts der Arbeit konnten die Blutdruckwerte nicht zu standardisierten Zeitpunkten gemessen werden.

Eine zusätzliche Korrelationstestung zwischen der Veränderung der TTP und des Blutdrucks zeigte im Weiteren keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Parametern. Vergleichende Resultate in der klinischen Literatur existieren hierzu nicht.

Als weiterer Endpunkt wurde zusätzlich in dieser Arbeit die „mean time to peak“ des am aussagekräftigsten Messpunktes (kaudaler Abgang einer Segmentarterie 1. Ordnung) dazu verwendet, weiterführende Prädiktorenstatistiken durchzuführen. Zunächst sollte die Frage geklärt werden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Outcome der Stentimplantation hat. Die Ergebnisse zeigten, dass dies keine statistisch signifikante Vorhersage über den Therapieerfolg liefern kann. Ein mutmaßlicher Grund dafür ist die Tatsache, dass die Patienten zum therapierefraktären Hypertonus zusätzliche, teils unterschiedliche Komorbiditäten aufwiesen. Diese haben möglicherweise ebenfalls Einfluss auf die Parameter (Kreatinin, Blutdruck), die als repräsentative Werte für das Outcome in dieser Arbeit eingesetzt wurden. Eine dieser Komorbiditäten ist der Diabetes mellitus, der eine der häufigsten Erkrankungen der Welt darstellt und durch eine persistierende Hyperglykämie gekennzeichnet ist.³⁷ Geschätzt 90% der DM-Fälle sind dem Typ 2 zuzuordnen, der durch eine Resistenzentwicklung gegenüber Insulin in den Zellen entsteht. Die Prävalenz von DM ist in Entwicklungsländern stark ansteigend und zum großen Teil vom ökonomischen Fortschritt abhängig. Bei schlechter Einstellung dieser Erkrankung kann es im Verlauf zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen, wie beispielsweise der diabetischen Mikroangiopathie in den Nieren.³⁸ Auch hier zeigen die Ergebnisse, dass ein DM kein statistisch signifikanter Prädiktor für das Outcome einer Stentimplantation bei Nierenarterienstenosen ist. Der Aspekt der diabetischen Mikroangiopathie wurde dann noch einmal separat beleuchtet. Das Ziel war, die Frage zu beantworten, ob sich bei den Diabetikern nach dem interventionellen Eingriff die Durchblutung im peripheren

Nierenparenchym, dort wo sich die Mikroangiopathie besonders auswirkt, im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus verändert. Hier zeigte sich, dass im gesamten Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messpunkten bestand. Gleichzeitig zeigt dies, dass die diabetische Mikroangiopathie keine Unterschiede der TTP in den peripheren Messpunkten verursacht. Zumindest kann festgehalten werden, dass die mittlere TTP offenbar durch einen manifesten Diabetes mellitus nicht beeinflusst wird. Dies bedeutet aber nicht, dass in den peripheren Gefäßen des Nierenparenchyms nicht doch eine diabetische Mikroangiopathie vorliegt, sondern nur, dass mit dem iFlow-Algorithmus keine messbaren Unterschiede festgestellt werden können.

Abschließend kann zum jetzigen Zeitpunkt durch diese Arbeit geschlussfolgert werden, dass der iFlow-Algorithmus als valider Parameter für den technischen Erfolg der perkutanen transluminalen Angioplastie mit Stentimplantation bei Nierenarterienstenosen bis zur Segmentalebene eingesetzt werden kann. Mit den Resultaten dieser Arbeit kann der Algorithmus jedoch weder als klinischer Parameter noch als sicherer Korrelationsparameter eingesetzt werden. Möglicherweise kann jedoch eine prospektive Studie mit einem größeren Patientenkollektiv dazu beitragen, die farbkodierte Flussmessung als klinischen Parameter bzw. Korrelationsparameter zu verifizieren.

8 Literaturverzeichnis

-
- ¹ Behrends, J., et al. (2012). Duale Reihe Physiologie, Thieme. 291
- ² Nanovic, L. (2005). "Electrolytes and fluid management in hemodialysis and peritoneal dialysis." Nutr Clin Pract **20**(2): 192-201.
- ³ Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of reno-vascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg. 2002;36(3):443-451
- ⁴ Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014;7:169-181.
- ⁵ Balk, E. M., et al. (2016). AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Renal Artery Stenosis Management Strategies: An Updated Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US)
- ⁶ Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, et al. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis. 2002; 39(6):1153-1161
- ⁷ Elliott, W. J. (2008). "Renovascular hypertension: an update." J Clin Hypertens (Greenwich) **10**(7): 522-533.
- ⁸ Aronow, W. S. (2017). "Atherosclerotic renal artery stenosis." Ann Transl Med **5**(12): 264.
- ⁹ Dominiczak, A., et al. (1988). "Angiotensin converting enzyme inhibition and renal insufficiency in patients with bilateral renovascular disease." J Hum Hypertens **2**(1): 53-56.
- ¹⁰ Turgutalp, K., et al. (2013). "Comparison of diagnostic accuracy of Doppler USG and contrast-enhanced magnetic resonance angiography and selective renal arteriography in patients with atherosclerotic renal artery stenosis." Med Sci Monit **19**: 475-482.
- ¹¹ Prince, M., et al. (2019). "When and How Should We Revascularize Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis?" JACC Cardiovasc Interv **12**(6): 505-517.
- ¹² Mark, P. B., et al. (2014). "Renovascular hypertension: to stent or not to stent?" Hypertension **64**(6): 1165-1168.

-
- ¹³ Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005; 112(9): 1362-1374
- ¹⁴ Gruntzig, A., et al. (1978). "Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis." *Lancet* **1**(8068): 801-802.
- ¹⁵ Palmaz, J. C., et al. (1987). "Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon-expandable intraluminal stenting." *Radiology* **164**(3): 705-708.
- ¹⁶ Mousa, A. Y., et al. (2015). "Update on intervention versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis." *J Vasc Surg* **61**(6): 1613-1623.
- ¹⁷ Strother, C. M., et al. (2010). "Parametric color coding of digital subtraction angiography." *AJNR Am J Neuroradiol* **31**(5): 919-924.
- ¹⁸ Golitz, P., et al. (2013). "Parametric color coding of digital subtraction angiography in the evaluation of carotid cavernous fistulas." *Clin Neuroradiol* **23**(2): 113-120.
- ¹⁹ Shakeri, A., et al. (2008). "Screening for renal artery stenosis in patients with aortoiliac occlusive disease." *Vasa* **37**(4): 333-337.
- ²⁰ Textor, S. C. (2017). "Renal Arterial Disease and Hypertension." *Med Clin North Am* **101**(1): 65-79.
- ²¹ van Brussel, P. M., et al. (2017). "Hemodynamic Measurements for the Selection of Patients With Renal Artery Stenosis: A Systematic Review." *JACC Cardiovasc Interv* **10**(10): 973-985.
- ²² Mohan, I. V. and V. Bourke (2015). "The management of renal artery stenosis: an alternative interpretation of ASTRAL and CORAL." *Eur J Vasc Endovasc Surg* **49**(4): 465-473.
- ²³ Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzel, R. and Summerville, W. (1934) Studies on experimental hypertension: I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* **59**: 347–379.
- ²⁴ Lenz, T. and K. L. Schulte (2016). "Current management of renal artery stenosis." *Panminerva Med* **58**(1): 94-101.
- ²⁵ Juncos, L. I. and S. Textor (2015). "Current approaches to atherosclerotic obstructive renal artery stenosis." *Ther Adv Cardiovasc Dis* **9**(4): 153-157.

²⁶ Palmaz, J. C., et al. (1987). "Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon-expandable intraluminal stenting." Radiology **164**(3): 705-708.

²⁷ Ritchie, J., et al. (2014). "Where now in the management of renal artery stenosis? Implications of the ASTRAL and CORAL trials." Curr Opin Nephrol Hypertens **23**(6): 525-532.

²⁸ Martinelli, O., et al. (2015). "Stenting versus medical treatment for renal atherosclerotic artery stenosis." Angiology **66**(3): 201-203

²⁹ Green, D., et al. (2019). "Cardiac structure and function after revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis: the ASTRAL heart echocardiographic sub-study." BMC Nephrol **20**(1): 220.

³⁰ A. Oberhuber (Sprecher der Steuergruppe), O. V., J. Radermacher, L.C. Rump, G.M. Richter, E.U. Nitzsche, T. Hupp (2018). "Leitlinie - S2K Erkrankungen der Nierenarterie 004-008." from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-008l_S2k_Erkrankungen-der-Nierenarterien_2018-11_01.pdf.

³¹ Mousa, A. Y., et al. (2017). "Issues related to renal artery angioplasty and stenting." Vascular **25**(6): 618-628.

³² Zeller, T., et al. (2014). "Renal artery stenosis: Up-date on diagnosis and treatment." Vasa **43**(1): 27-38.

³³ Herold, G und Mitarbeiter (2015). Innere Medizin. Nephrologie: 603

³⁴ Almadidy, Z., et al. (2020). "Intracranial venous sinus stenosis: hemodynamic assessment with two-dimensional parametric parenchymal blood flow software on digital subtraction angiography." J Neurointerv Surg **12**(3): 311-314.

³⁵ Vischer, A. S. and T. Burkard (2017). "Principles of Blood Pressure Measurement - Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement." Adv Exp Med Biol **956**: 85-96.

³⁶ Quer, G., et al. (2018). "Home Monitoring of Blood Pressure: Short-Term Changes During Serial Measurements for 56398 Subjects." IEEE J Biomed Health Inform **22**(5): 1691-1698.

³⁷ Doshi, S. M. and A. N. Friedman (2017). "Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease." Clin J Am Soc Nephrol **12**(8): 1366-1373.

³⁸ Wu, D., et al. (2018). "The association between paraoxonase 1 activity and the susceptibilities of diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy and diabetic microangiopathy." J Cell Mol Med.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Ralph Kickuth, Leiter der Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg, für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine immer bestehende Diskussions- und Hilfsbereitschaft bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Bley, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, möchte ich dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seinem Institut durchzuführen.

Bei meinen Eltern und Eva Bayer möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die unermüdliche, liebevolle Unterstützung in dieser Zeit, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.