Aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. D. Fliser

Reflektieren sonographisch ermittelte intrarenale Widerstandsindices bei nierengesunden Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil arteriosklerotische und atherosklerotische Gefäßläsionen?

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2012

vorgelegt von
Charlotte Steimle
geboren am 09.02.1985 in Homburg/Saar

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **7**
Tabellenverzeichnis **9**

1 Zusammenfassung **10**

2 Einleitung **13**

2.1 Duplexsonographische Widerstandsindices als renale Prognosemarker 13

2.2 Zielsetzung der Arbeit 15

2.3 Exkurs: Gefäßversorgung der Niere 16

2.4 Exkurs: Ultraschalldiagnostik 16

2.4.1 Grundlagen 16

2.4.2 Geschichtlicher Überblick 17

2.4.3 Verfahren 17

2.4.3.1 A-Bild-Methode 17

2.4.3.2 B-Bild-Methode 17

2.4.3.3 Time-Motion-Verfahren 17

2.4.4 Dopplereffekt 18

2.4.4.1 CW-Doppler (continuous wave doppler, Dauerschallverfahren) 18

2.4.4.2 PW-Doppler (pulsed wave doppler, Gepulste Doppler-Sonographie, Puls-Doppler-Verfahren) 19

2.4.4.3 Farbdoppler 19

2.4.5 Widerstandsindices der Organe 19

3 Material und Methoden **21**

3.1 Patienten 21

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien 21
3.3 Studienablauf 22
3.3.1 Rekrutierung 22
3.3.2 Blutentnahme 22
3.3.3 Fragebogen 23
3.3.4 Ultraschalluntersuchung 26
3.3.5 Koronarangio- und Renovasographie 27
3.4 Datenanalyse 29
4 Ergebnisse 30
4.1 Intrarenale Widerstandsindices (Resistive Indices; RI) und Patientencharakteristika 30
4.1.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und kontinuierliche Variablen 30
4.1.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und kategoriale Variablen 35
4.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und arteriosklerotische Parameter 36
4.2.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und Pulsdruck 36
4.3 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und atherosklerotische Parameter 37
4.3.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und koronare Herzerkrankung 37
4.3.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und prävalente kardiovaskuläre Ereignisse 38
4.4 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und linksventrikuläre Herzfunktion 39
4.4.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und Ejektionsfraktion 39
4.4.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck 40
4.4.3 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und pro-BNP 41
4.5 Regressionsanalyse 42
5 Diskussion 43
5.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und Patientencharakteristika 43

5.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) als Prognosemarker der Progredienz chronischer Nierenerkrankungen 45
5.3 Klinische Messparameter von Arteriosklerose und Atherosklerose 48
5.4 Arteriosklerose versus Atherosklerose in klinischen Studien 49
5.5 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und arteriosklerotische Parameter 51
5.6 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und atherosklerotische Parameter 51
5.7 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und linksventrikuläre Herzfunktion 52
5.8 Limitationen sonographischer Studien 54
5.9 Zusammenfassung und Ausblick 55
6 Literaturverzeichnis 56
7 Danksagung 66
8 Publikationen 67
9 Lebenslauf 68
10 Anhang 69

Abkürzungsverzeichnis

A., Aa. ---------- Arterie, Arterien
ACE ---------- Angiotensin Converting Enzyme
AP ---------- Angina pectoris

B ---------- Regressionskoeffizient (95 % Konfidenzintervall)

c---------- Schallgeschwindigkeit
CKD---------- chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CRP ---------- C-reaktives Protein
CVE ---------- kardiovaskuläre Ereignisse/Erkrankungen

diast.---------- diastolisch

EF ---------- Ejektionsfraktion
EKG---------- Elektrokardiogramm
enddiast. ---------- enddiastolisch(e,r,s)

f---------- Sendefrequenz

HbA1c ---------- glykosyliertes Hämoglobin
HDL---------- High-density Lipoprotein
HF ---------- Herzfrequenz

IMT ---------- Intima-Media-Thickness
JR 4-Katheter ---------- rechter Judkins-Katheter, 4cm

KHK ---------- koronare Herzkrankheit

LAO---------- linksanterior
LDL ---------- Low-density Lipoprotein
LVEDP ---------- linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVMI ---------- linksventrikulärer Mass-Index

p ---------- Signifikanzniveau

pAVK ---------- periphere arterielle Verschlusskrankheit

PI ---------- Pulsatility Index

PP---------- pulse pressure

PWV ---------- pulse wave velocity

r---------- Korrelationskoeffizient nach Spearman

RAO---------- rechtsanterior

RCA---------- rechte Coronararterie

RCX---------- Ramus circumflexus

resp. ---------- respektive

RI---------- Resistive Index

RIVA---------- Ramus interventricularis anterior

RR---------- Blutdruck

SD ---------- standard deviation

syst.---------- systolisch

TIA---------- transitorische ischämische Attacke

v ---------- Geschwindigkeit

V max. enddiast.---------- maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit

V max. syst. ---------- maximale systolische Flussgeschwindigkeit

V mean---------- mittlere Flussgeschwindigkeit

V., Vv. ---------- Vene(n)

Abbildungsverzeichnis

1. Einfaches Streudiagramm. Zusammenhang zwischen intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) und Alter der Patienten. r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau. 31

2. Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) und systolischem Blutdruck (RR systolisch). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau..... 32

3. Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) und diastolischem Blutdruck (RR diastolisch). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau..... 33

4. Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) und mittlerem Blutdruck (mittlerer RR). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau. 34

5. Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) und Pulsdruck. r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau. 36

6. Boxplot. Darstellung des intrarenalen Widerstandsindexes (Resistive Index) bei Patienten ohne KHK im Vergleich mit Patienten mit einer Ein-Gefäß-Erkrankung (KHK I°), mit einer Zwei-Gefäß-Erkrankung (KHK II°) sowie mit einer Drei-Gefäß-Erkrankung (KHK III°). p=Signifikanzniveau. (Kruskal-Wallis-Test)..... 37

7. Boxplot. Vergleich der intrarenalen Widerstandsindices von Patienten ohne und mit prävalenten kardiovaskulären Ereignissen. p=Signifikanzniveau. (Mann-Whitney-Test). 38

8. Boxplot. Darstellung von intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) bei Patienten mit einer EF < 60 % und mit normaler EF (≥ 60 %). p=Signifikanzniveau. (Mann-Whitney-Test). 39

9. Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau..... 40

10. Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) und pro-BNP. r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau..... 41

Tabellenverzeichnis

1. Patientencharakteristika 24

2. Korrelationskoeffizienten zwischen intrarenalen Widerstandsindices und kontinuierlichen Variablen 30

3. Intrarenale Widerstandsindices nach Stratifikation der Probanden anhand kategorialer Variablen 35

4. Regressionsanalyse 42

1 Zusammenfassung

Reflektieren sonographisch ermittelte intrarenale Widerstandsindices bei nierengesunden Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil arteriosklerotische und atherosklerotische Gefäßläsionen?

Hintergrund: Die sonographisch gemessenen intrarenalen Widerstandsindices wurden als Prädiktoren der Progression einer chronischen Nierenerkrankung erkannt. Allerdings reflektieren diese Widerstandsindices nicht alleinig renale Veränderungen, sondern spiegeln zudem systemische Gefäßveränderungen wider. Wir untersuchten in einer großen Kohorte nierengesunder Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil den Einfluss atherosklerotischer und arteriosklerotischer Gefäßläsionen auf die Höhe der intrarenalen Widerstandsindices.

Methoden: In einer Kohortenstudie rekrutierten wir 138 nierengesunde Patienten, die zur elektiven Koronarangiographie stationär aufgenommen wurden. Wir bestimmten duplexsonographisch die intrarenalen Widerstandsindices und erfassten laborchemisch sowie anhand eines standardisierten Fragebogens und durch Krankenaktenstudium kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Komorbidität der Patienten. Als Marker arteriosklerotischer Gefäßläsionen wurde der Pulsdruck definiert. Im Anschluss an die sonographische Untersuchung erfolgte die elektive Koronarangiographie sowie eine beidseitige Renovasographie, anhand derer das Ausmaß atherosklerotischer Gefäßläsionen erfasst wurde.

Ergebnisse: Die intrarenalen Widerstandsindices wiesen eine signifikante Korrelation mit dem Alter ($r=0,640$; $p<0,001$) und der Körpergröße ($r=-0,305$; $p<0,001$) der Patienten auf, während keine Assoziation zu Körpergewicht, systolischem, diastolischem und mittlerem Blutdruck und prävalentem Diabetes mellitus bestand. Frauen hatten tendenziell höhere intrarenale Widerstandsindices als Männer.
Eine deutliche Korrelation bestand zwischen den intrarenalen Widerstandsindices und dem Pulsdruck als arteriosklerotischem Parameter ($r=0,219$; $p=0,012$), wohingegen die atherosklerotischen Parameter (koronare Herzerkrankung [KHK] und prävalente kardiovaskuläre Ereignisse [CVE]) keine Assoziation mit den Widerstandsindices aufwiesen.

Schlussfolgerung: Die sonographisch ermittelten intrarenalen Widerstandsindices korrelieren signifikant mit dem Pulsdruck als Marker der Arteriosklerose, jedoch nicht mit den klinischen Manifestationen der Atherosklerose.

Eine Nachbeobachtung unserer Patienten wird die Frage beantworten, ob die intrarenalen Widerstandsindices aufgrund ihrer Reflektion von systemischen Gefäßläsionen bei nierengesunden Patienten als Prognoseparameter dienen können.

Do sonographically assessed intrarenal resistance indices reflect arteriosclerotic and atherosclerotic vessel damage in patients with normal kidney function, but elevated cardiovascular risk?

Background: Sonographically measured intrarenal resistance indices have been shown to predict the progression of chronic kidney disease. Nonetheless, these resistance indices do not only reflect local renal damage, but also systemic vessel lesions. In a large cohort of patients at elevated cardiovascular risk, but with normal kidney function, we explored the impact of atherosclerotic and arteriosclerotic vessel damage on intrarenal resistance indices.

Methods: In a cohort study, we recruited 138 patients with normal kidney function who were admitted for elective coronary angiography. We measured intrarenal resistance indices by duplex ultrasound, and we determined cardiovascular risk factors and comorbidity of the patients by laboratory analysis, by a standardized questionnaire and by chart review. As a marker of arteriosclerotic vessel lesions, pulse pressure was measured in all subjects. After the ultrasound examination, all patients underwent elective coronary angiography and bilateral renovasography, which allowed us to determine the extent of atherosclerotic vessel lesions.

Results: Intrarenal resistance indices correlated significantly with age ($r=0.640$; $p<0.001$) and body height ($r=-0.305$; $p<0.001$), whereas no association of intrarenal resistance indices with body weight, systolic, diastolic and medial blood pressure, or prevalent diabetes mellitus was found. Women tended to have higher intrarenal resistance indices than men.
While intrarenal resistance indices significantly correlated with pulse pressure, as marker of arteriosclerotic vascular disease ($r=0.219$; $p=0.012$), no association was found between intrarenal resistance indices and parameters of atherosclerosis (coronary heart disease; prevalent cardiovascular disease).

Conclusions: Sonographically assessed intrarenal resistance indices correlate significantly with pulse pressure as marker of arteriosclerosis, but not with clinical manifestations of atherosclerosis.
Follow-up examinations of our study participants shall answer the question whether intrarenal resistance indices may – *via* reflection of systemic vessel lesions - represent prognostic parameters in patients with normal kidney function.

2 Einleitung

Die Sonographie wird in der Nephrologie seit vielen Jahren zur Darstellung der Nieren eingesetzt. Sie ist neben der Bestimmung von Retentionsparametern (Serum-Kreatinin, Harnstoff) und der Urinanalyse häufig die erste und oftmals wichtigste nicht-invasive diagnostische Methode in der Nephrologie.
Die B-Bild-Sonographie kann zunächst Raumforderungen, zystische Nierenerkrankungen, postrenale Abflussbehinderungen und anatomische Besonderheiten nachweisen. Darüber hinaus erlaubt die sonographische Ausmessung von Länge, Breite und Tiefe der Nieren sowie die Beurteilung des Verhältnisses von Rinde und Parenchym grobe Rückschlüsse auf die Nierenfunktion (KRUMME, 2006). Eine Differenzierung der Ursache von pathologischen sonographischen Nierenbefunden erfordert jedoch nach wie vor weitere diagnostische Maßnahmen, wie beispielsweise eine Biopsie (KRUMME, 2006).
Die Einführung der Duplexsonographie erlaubte, neben rein morphologischen Informationen über den Aufbau der Niere, erstmals Hinweise auf die Nierenfunktion zu erlangen, indem die Perfusion der Nieren visualisiert wurde. So ist die Duplex-Sonographie sehr gut geeignet zur Detektion von arteriellen Stenosen oder Verschlüssen der zuführenden Gefäße sowohl bei nativen Nieren als auch bei Nierentransplantaten (KRUMME et al., 1997). Daher ist die Duplexsonographie fester Bestandteil in der postoperativen Überwachung von nierentransplantierten Patienten (SCHWENGER et al., 2006).
Nachdem allerdings erkannt wurde, dass die Duplexsonographie – ähnlich wie die B-Bild-Sonographie - keine zuverlässige Unterscheidung verschiedener renaler Erkrankungen (MOSTBECK et al., 1991) erlaubt, fokussierte sich das wissenschaftliche Interesse in den letzten zehn Jahren auf die Möglichkeit, duplexsonographisch die Progredienz nephrologischer Erkrankungen zu prognostizieren.

2.1 Duplexsonographische Widerstandsindices als renale Prognosemarker

Die duplexsonographisch bestimmten Widerstandsindices konnten in mehreren Kohortenstudien als Prädiktoren der Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung erkannt werden: die wichtigsten Studien hierzu an nativen Nieren wurden von PETERSEN et al.

(1997), PLATT et al. (1997), RADERMACHER et al. (2002), SPLENDIANI et al. (2002), MASULLI et al. (2008), PAROLINI et al. (2009) sowie SUGIURA und WADA (2009) durchgeführt. Auch an nierentransplantierten Patienten kamen verschiedene Arbeitsgruppen zu gleichen Ergebnissen (RADERMACHER et al., 2003; PAPE et al., 2004; SARACINO et al., 2006; AKGUL et al., 2009).

Der Einsatz der Widerstandsindices als Prognosemarker erfolgt zumeist unter der Annahme, dass erhöhte Widerstandsindices spezifisch fortgeschrittene intrarenale histologische Veränderungen reflektieren. Allerdings widersprechen Ergebnisse unserer und anderer Arbeitsgruppen dieser Betrachtung der Widerstandsindices als nierenspezifische Schädigungsmarker.

So zeigen sich in mehreren Kohortenstudien nierentransplantierter Patienten signifikante Korrelationen der intrarenalen Widerstandsindices mit dem Alter des Transplantatempfängers, nicht jedoch mit dem des Transplantatspenders - also dem Organalter - oder mit der Nierenfunktion (KRUMME et al., 1997; HEINE et al., 2005; VALLEJOS et al., 2005; SCHWENGER et al., 2006).

Weiterhin sind bei nierentransplantierten Patienten erhöhte intrarenale Widerstandsindices assoziiert mit extrarenalen vaskulären Schädigungsmarkern wie erhöhter Intima-Media-Dicke (HEINE et al., 2005; SCHWENGER et al., 2006; AKGUL et al., 2009), erhöhter Pulswellengeschwindigkeit (SCHWENGER et al., 2006) und pathologischem Knöchel-Arm-Index (HEINE et al., 2005).

Ähnlich zeigt sich in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe auch bei Patienten mit chronischer, nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung eine Korrelation zwischen den intrarenalen Widerstandsindices und der Intima-Media-Dicke (IMT) als Marker der systemischen Atherosklerose (HEINE et al., 2007).

Schließlich ergaben Untersuchungen an Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie eine deutliche Korrelation erhöhter intrarenaler Widerstandsindices mit Frühzeichen hypertoniebedingter extrarenaler Organschäden (PONTREMOLI et al., 1999; SHIMIZU et al., 2001) und somit einen potentiellen Frühmarker für kardiovaskuläre Organschäden bei Hypertonie-Patienten (TEDESCO et al., 2007).

Zusammenfassend geht aus diesen Studien hervor, dass die intrarenalen Widerstandsindices (RI) nicht als organspezifische Marker der Nierenfunktion betrachtet werden sollten. Stattdessen konnte eine Assoziation zwischen systemischen Gefäßschädigungen und erhöhten intrarenalen Widerstandsindices aufgezeigt werden.

2.2 Zielsetzung der Arbeit

Zusammenfassend erwiesen sich die intrarenalen Widerstandsindices in prospektiven Studien zwar als unabhängige Marker der Progression einer chronischen Nierenerkrankung; allerdings erscheinen die Widerstandsindices als wenig organspezifische Schädigungsmarker, sondern eher als Spiegel systemischer Gefäßschädigungen.

Bisherige Studien differenzierten allerdings nicht ausreichend den Einfluss verschiedener Marker systemischer Gefäßschädigungen auf die intrarenalen Widerstandsindices. Insbesondere wurden in vorherigen Arbeiten diffuse arteriosklerotische Gefäßschäden, die sich vor allem in einer erhöhten Gefäßsteifigkeit widerspiegeln, nicht hinreichend von atherosklerotischen Gefäßschädigungen, die sich in einer eher lokalisierten Plaquebildung manifestieren, unterschieden.

Da ein näheres, differenzierteres Verständnis der Bedeutung verschiedener extrarenaler Einflussfaktoren auf die intrarenalen Widerstandsindices aufgrund der zentralen Bedeutung der Duplexsonographie in der Nephrologie wichtig erscheint, sollte die vorgelegte Dissertationsschrift in einer großen Kohorte von weitgehend nierengesunden Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil den Einfluss der Arteriosklerose und der Atherosklerose auf die Widerstandsindices getrennt erfassen.

Vor der Darstellung der Methodik der Dissertationsarbeit sollen im Folgenden kurz die Anatomie der Nierengefäße sowie die Grundlagen der (Duplex-)Sonographie in der Nephrologie charakterisiert werden.

2.3 Exkurs: Gefäßversorgung der Niere

Die Niere wird in der Regel von einer Nierenarterie versorgt, die sich am Nierenhilus in den Ramus anterior und den Ramus posterior aufteilt. Als anatomische Variante kann diese Gefäßaufzweigung auch schon weiter proximal stattfinden, bis hin zu zwei komplett getrennt von der Aorta abgehenden Nierenarterien.
Im Normalfall teilen sich die Rami anteriores und posteriores ihrerseits in die Aa. interlobares, welche zwischen den Markpyramiden in Richtung Nierenrinde verlaufen. Diese Aa. interlobares wiederum teilen sich auf Höhe der Mark-Rinden-Grenze in mehrere Aa. arcuatae, welche bogenförmig zwischen Rinde und Mark verlaufen, um radiäre Äste (Aa. interlobulares) abzugeben, welche die Kapsel versorgen und die Arteriolae glomerulares afferentes hervorbringen, welche in die Glomeruli münden. Postglomerulär wird das noch sauerstoffreiche Blut über die Arteriolae glomerulares efferentes in das peritubuläre Kapillarnetz der Rinde weitergeleitet. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vv. interlobulares, Vv. arcuatae, Vv. interlobares und letztlich über die V. renalis in die V. cava.

2.4 Exkurs: Ultraschalldiagnostik

2.4.1 Grundlagen

Das Prinzip der Ultraschalldiagnostik beruht auf der Aussendung von Schallwellen mit einer Frequenz oberhalb der menschlichen Hörschwelle (>20 kHz), welche beim Eindringen in den Körper von Geweben unterschiedlicher Impedanz reflektiert und vom Schallkopf detektiert werden. Dazu verfügt ein piezoelektrischer Quarzkristall (Schallkopf, Transducer) sowohl über eine Sendefunktion als auch über eine Aufnahmefunktion. Dabei ist die Zeitdifferenz zwischen dem ausgesandten Impuls und den empfangenen reflektierten Schallwellen („Echo“ genannt) proportional zur Tiefenlage der reflektierenden Schicht. Die so erhaltenen Echoimpulse werden verstärkt und auf einem Bildschirm dargestellt.

2.4.2 Geschichtlicher Überblick

Ultraschall wurde technisch erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts verwendet, beispielsweise als Echolot der Schiffe zu Tiefenbestimmung, zur Ortung von U-Booten als auch zur Materialprüfung.
Nach jahrzehntelanger Forschung und vielen Experimenten gelang es Ende der 50er Jahre erstmals einen Schallkopf herzustellen, welcher es ermöglichte, ohne Verwendung eines Zwischenmediums durch direktes Aufsetzen auf die Haut des Patienten ein Ultraschallbild zu erzeugen.
1977 gelangten die ersten Vorläufer der heutzutage verwendeten Ultraschallgeräte auf den Markt.

2.4.3 Verfahren

Bei der Ultraschalldiagnostik muss man verschiedene Verfahren differenzieren:

2.4.3.1 A-Bild-Methode

Die A-Bild-Methode (A-Mode, A-Scan, Amplituden-Scan) ist eine eindimensionale, oszillographische Darstellung, bei welcher der Amplitudenabstand auf die Tiefe der reflektierenden Fläche schließen lässt.

2.4.3.2 B-Bild-Methode

Die B-Bild-Methode (B-Mode, B-Scan, Brightness-Scan, Ultraschalltomographie) ermöglicht als Schnittbildmethode eine zweidimensionale Darstellung.
Die Echos werden mithilfe einer Grauwert-Skala als Lichtpunkte dargestellt, wobei deren Helligkeit die Echo-Stärke wiedergibt: je heller der Lichtpunkt ist, desto stärker ist das Echo.

2.4.3.3 Time-Motion-Verfahren

Das Time-Motion-Verfahren (M-Mode, M-Scan) kann als eindimensionale Form der B-Bild-Methode bezeichnet werden: ein ortsfester Schallkopf registriert die Echos sämtlicher sich bewegender Grenzflächen im Körper. Die empfangenen Echos werden mithilfe einer Grenzwert-Skala als Bildpunkte auf einem Monitor angezeigt. Angewendet wird das Time-

Motion-Verfahren vor allem zur Darstellung der Beweglichkeit von Herzwandabschnitten und Herzklappen bei der Echokardiographie.

In der vorgelegten Studie haben wir bei der sonographischen Untersuchung von Niere und Milz neben der B-Bild-Sonographie auch Dopplerverfahren zur Erfassung der intrarenalen und lienalen Widerstandsindices sowie der Strömungsgeschwindigkeiten angewendet.

2.4.4 Dopplereffekt

Der Dopplereffekt wurde 1842 von dem österreichischen Mathematiker und Physiker Christian Doppler erstmals beschrieben. Er beruht auf der Tatsache, dass sich bei einer relativen Bewegung zwischen dem Sender und dem Empfänger einer mechanischen Welle die Wellenfrequenz verändert, so dass bei Eintreffen des Schallwellenbündels auf eine sich bewegende Grenzfläche ein Teil der Wellen mit geänderter Frequenz reflektiert wird.
Die Größe der Frequenzänderung Δf ist dabei abhängig von der verwendeten Sendefrequenz f, der Geschwindigkeit der Teilchenbahn v, der Schallgeschwindigkeit c und dem Winkel α zwischen Teilchenbahn und Schallbahn:

$$\Delta f = 2 * f * v/c * \cos\alpha$$

Die Frequenzänderung liegt bei der diagnostischen Sonographie zwischen 50 Hz und 15 KHz.

Die Dopplerverfahren lassen sich wiederum durch verschiedene Funktionsweisen unterscheiden:

2.4.4.1 CW-Doppler (continuous wave doppler, Dauerschallverfahren)

Bei dieser Methode sendet ein piezoelektrischer Kristall kontinuierliche Schallwellen von konstanter Frequenz aus (Dauerschall), zwei Kristalle ermöglichen also einen kontinuierlichen Sende- und Empfangsbetrieb. Nachteilig ist eine fehlende Tiefenselektivität, als Vorteil gilt die genaue Erfassung von sehr hohen Geschwindigkeiten.

2.4.4.2 PW-Doppler (pulsed wave doppler, Gepulste Doppler-Sonographie, Puls-Doppler-Verfahren)

Im Gegensatz zum Dauerschallverfahren werden bei gepulster Schallemission einzelne Impulspakete ausgesandt und nach Vorgabe einer Empfangszeit nur die Signale ausgewertet, die einer bestimmten Entfernung im Gewebe entsprechen. Dies ermöglicht eine Tiefenzuordnung des empfangenen Echosignals. Nachteilig ist die fehlende Möglichkeit, hohe Geschwindigkeiten korrekt zu erfassen.

Die gepulste Schallemission ist Grundlage für die Farbduplexsonographie.

2.4.4.3 Farbdoppler

Mithilfe der gemessenen Interferenz der Frequenzen des einfallenden und des reflektierten Strahls (Dopplereffekt) ist es möglich, Geschwindigkeit und Richtung des bewegten Objektes in Bezug auf den Schallkopf zu berechnen und nachfolgend farbcodiert im B-Bild darzustellen. Üblicherweise werden Bewegungen in Richtung des Schallkopfs rot und Bewegungen vom Schallkopf weg blau kodiert.

Dies bezeichnet man als farbkodierte Duplexsonographie (Farb-Doppler). Sie ist zentrales, bildgebendes Verfahren in den Fachgebieten Nephrologie, Kardiologie, Angiologie, Gefäßchirurgie, Gynäkologie und Neurologie.

2.4.5 Widerstandsindices der Organe

Als „Widerstandsindices“ werden der Resistive Index (RI) und der Pulsatility Index (PI) bezeichnet.

Der Resistive Index (RI) lässt sich nach Pourcelot aus der Differenz von maximaler systolischer (V max. syst.) und maximaler enddiastolischer Flussgeschwindigkeit (V max. enddiast.), dividiert durch die maximale systolische Flussgeschwindigkeit, berechnen:

$$RI = (V_{max.\ syst.} - V_{max.\ enddiast.}) / V_{max.\ syst.}$$

Der Pulsatility Index (PI) kann nach Gosling durch Division der Differenz von maximaler systolischer und maximaler enddiastolischer Flussgeschwindigkeit durch die mittlere maximale Flußgeschwindigkeit (V mean) berechnet werden:

PI = (V max. syst. – V max. enddiast.) / V mean

Zur Berechnung der intrarenalen Widerstandsindices wurde bei der Ultraschalluntersuchung die Blutflussgeschwindigkeit der intrarenalen Gefäße gemessen. Aus der jeweiligen Flusskurve kann man die maximale systolische, enddiastolische und mittlere Flussgeschwindigkeit bestimmen und anhand dieser Werte die Indices errechnen.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In einer Kohortenstudie, die in Kooperation der Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin – und der Inneren Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten – durchgeführt wurde, sind in der Zeit zwischen dem 10.04.2008 und dem 26.02.2009 138 Patienten untersucht worden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt.
130 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden; von den übrigen acht Patienten hatten zwei Vorhofflimmern, bei den restlichen sechs Patienten entdeckten wir eine Nierenarterienstenose, so dass diese acht von der Analyse ausgeschlossen wurden. Rekrutiert wurden die Patienten in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar, in welcher sie morgens um 7 Uhr zur elektiven Herzkatheteruntersuchung vorstellig wurden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die entweder zu einer Kontroll-Herzkatheteruntersuchung bei bereits bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) einbestellt waren oder bei denen aufgrund der geschilderten Beschwerden der dringende Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung bestand und zur Bestätigung resp. zum Ausschluss einer solchen eine Koronarangiographie durchgeführt werden sollte.
Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, unilateraler Nephrektomie, Splenektomie, Nierenarterienstenose, Vorhofflimmern oder Adipositas permagna.

3.3 Studienablauf

3.3.1 Rekrutierung

Patienten, die anhand der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme geeignet waren, wurde der Ablauf der Studie geschildert und im Anschluss ihr Einverständnis erbeten, welches sie durch eine Unterschrift auf einem entsprechenden Einverständnisbogen bestätigen mussten.

3.3.2 Blutentnahme

Bei allen Patienten erfolgte am Morgen der stationären Aufnahme eine Routine-Blutentnahme. Durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes erfolgte eine Bestimmung von Kreatinin, HbA1c, Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, CRP, Aldosteron, Phosphat sowie pro-BNP.

Nachfolgend wurde routinemäßig ein EKG geschrieben, anhand dessen Patienten mit Vorhofflimmern spätestens erkannt und somit von der weiteren Studie ausgeschlossen werden konnten.

3.3.3 Fragebogen

Zur Erfassung von Komorbidität, kardiovaskulären Risikofaktoren und aktueller Medikation wurde ein standardisierter Fragebogen (s. Anhang 1) erstellt, welcher vor der sonographischen Untersuchung mit dem Patienten durchgegangen wurde.

Erfasst wurden Alter, Gewicht und Körpergröße, traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, körperliche Inaktivität, familiäre Vorbelastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen [akuter Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod oder Apoplex eines erstgradigen Verwandten vor dem 60. Lebensjahr]), Angina pectoris (AP), Dyspnoe und Claudicatio intermittens Symptome (in Anlehnung an den WHO Fragebogen [Rose GA, M.A., D.M., M.R.C.P. {1962}: The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys]), prävalente kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex, TIA, interventionelle oder operative Revaskularisationen von Koronararterien, hirnzuführenden Arterien oder Becken-Bein-Arterien), Tumorerkrankungen, Nierenerkrankungen, Medikamenteneinnahme und der Zeitraum seit der letzten Nahrungsaufnahme.
Alle Patienten waren bei Terminvereinbarung zur Herzkatheteruntersuchung angewiesen worden, seit Mitternacht des Vorabends der stationären Aufnahme nichts mehr zu essen und zu trinken.

Als Raucher wurden diejenigen Patienten definiert, welche in den letzten 28 Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Zigarette konsumiert hatten.

Als Diabetiker definierten wir Patienten mit prävalentem Diabetes mellitus in der Eigen- oder Fremdanamnese, mit einem Nüchternblutzucker von ≥126 mg/dl und oder Einnahme einer antidiabetischen Medikation.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Parameter	**Prozentanteil**	**Mittelwert ± SD**
Anteil Männer (%)	80,0	-
Anteil Frauen (%)	20,0	-
Alter (Jahre)	-	64,3 ± 9,1
Körpergewicht (kg)	-	84,1 ± 13,8
Körpergröße (cm)	-	172,6 ± 7,7
Hüftumfang (cm)	-	102,6 ± 7,2
Bauchumfang in Inspiration (cm)	-	101,3 ± 10,7
Bauchumfang in Expiration (cm)	-	102,7 ± 10,7
aktuelle Raucher (%)	16,2	-
Herzfrequenz (1/min)	-	65,9 ± 12,7
RR systolisch (mmHg)	-	149,2 ± 19,7
RR diastolisch (mmHg)	-	81,2 ± 9,6
Pulsdruck (mmHg)	-	68,0 ± 16,9
Angina pectoris Beschwerden (%)	36,9	-
bekannte KHK (%)	72,7	-
Z.n. mind. 1 Herzinfarkt (%)	25,4	-
Z.n. mind. 1 Apoplex (%)	1,5	-
Z.n. Carotis-Stent (%)	0,8	-
bekannte pAVK (%)	4,6	-
bekannter Diabetes mellitus (%)	26,9	-
in Familie bek. CVE (%)	20,0	-

Laborwerte:		
Kreatinin (mg/dl)	-	1,0 ± 0,3
HbA1c (%)	-	6,1 ± 1,0
Gesamtcholesterin (mg/dl)	-	190,8 ± 54,8
Triglyzeride (mg/dl)	-	152,4 ± 102,8
HDL-Cholesterin (mg/dl)	-	49,0 ± 15,0
LDL-Cholesterin (mg/dl)	-	117,5 ± 49,0
CRP [1] (mg/l)	-	3,0 ± 5,3
Aldosteron (pg/ml)	-	93,0 ± 43,3
Phosphat (mg/l)	-	3,3 ± 0,6
Pro-BNP (pg/ml)	-	460,1 ± 939,8
kardiovaskuläre Medikation:		
Betablocker (%)	73,8	-
AT1-Antagonisten (%)	16,2	-
ACE-Hemmer (%)	58,5	-
Statine/Fibrate (%)	60,8	-

[1]: untere Nachweisgrenze 0,6 mg/l; CRP-Werte < 0,6 mg/l wurden als 0,5 mg/l gewertet.

3.3.4 Ultraschalluntersuchung

Nach dem Aufklärungsgespräch über die geplante Herzkatheteruntersuchung durch den behandelnden Kardiologen erfolgte eine Ultraschalluntersuchung von Nieren und Milz (Acuson Sequioa, Siemens, Berlin/München/Erlangen, Deutschland). Hierzu mussten sich die Patienten im Sonographie-Raum auf einer Untersuchungsliege auf den Rücken legen. Als Schallkopf wurde ein Kopf mit einer Schallfrequenz von 4 MHz verwendet. Zunächst wurde die rechte Niere geschallt, wobei Nierenlänge, Nierenbreite und Nierentiefe ausgemessen wurden. Anschließend wurden die intrarenalen arteriellen Widerstandsindices an drei verschiedenen Stellen (Oberpol, Interpolarregion und Unterpol) auf Höhe des Parenchymüberganges mittels Dopplerflussanalyse der Aa. interlobares als Resistive Index (RI) und als Pulsatility Index (PI) gemessen (s. Anhang 2). Aus diesen je 3 Werten wurde der Mittelwert für den Resistive Index und den Pulsatility Index ermittelt.
Anschließend erfolgten die Dopplerflussanalyse des Truncus coeliacus zum Ausschluss einer Truncusstenose sowie das Ausmessen der Pfortader und die Bestimmung der Flussrichtung (orthograd versus retrograd). Hiernach wurde die linke Niere analog zur rechten Niere und abschließend die Milz untersucht. Bei der Milz wurden ebenfalls Länge und Breite ausgemessen und mittels Doppleranalyse der Segmentäste der A. lienalis im Bereich des Eintrittes in das Parenchym die intralienalen Widerstandsindices bestimmt. Schließlich erfolgte in Linksseitenlage eine Darstellung der Abgänge der Nierenarterien aus der Aorta mit Doppleranalyse. Die sonographischen Untersuchungen dauerten im Durchschnitt 30 Minuten.

Alle sonographischen Untersuchungen wurden von der Verfasserin dieser Dissertationsschrift durchgeführt – vor Beginn der Studie war eine mehrwöchige Anlernung und Unterweisung in sonographische Untersuchungstechniken erfolgt.

3.3.5 Koronarangio- und Renovasographie

Im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung erfolgte noch am selben Untersuchungstag die elektiv geplante Koronarangiographie. In gleicher Sitzung wurde unter Respektierung internationaler Leitlinien (HIRSCH et al.: ACC/AHA Practice Guidelines 2005, Circulation 2006, 113(11):e463-654) und nationaler Konsensusempfehlungen (BÖHM et al., 2003; Deutsche Medizinische Wochenschrift 128:150-156) eine bilaterale Renovasographie zum Nachweis resp. Ausschluss einer Nierenarterienstenose durchgeführt.

Begonnen wurde mit der Koronarangiographie mittels Punktion der rechten oder linken A. femoralis communis. Dabei wurde nach Judkins-Technik verfahren, indem über eine 6 French-Gefäßschleuse ein 6 French-Pigtailkatheter bis in den linken Ventrikel vorgeschoben wurde. Die lävokardiographische Darstellung des linken Ventrikels erfolgte durch Applikation von 30 ml Röntgen-Kontrastmittel (Imeron ® 350, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland), somit konnte auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt werden. Anschließend erfolgte die selektive, seitengetrennte Darstellung der Herzkranzarterien und eventuell vorhandener Bypässe mit Judkins- oder Amplatzer-Kathetern.
Gemäß der Anzahl der ≥50%-stenosierten Herzkranzgefäße (RIVA, RCX und RCA) erfolgte die Einteilung der koronaren Herzerkrankung in koronare Ein-, Zwei- und Drei-Gefäß-Erkrankung. Nach dieser Einteilung hatten 38 Patienten keine KHK, 26 Patienten hatten eine Ein-Gefäß-Erkrankung, 31 eine Zwei-Gefäß-Erkrankung, eine Drei-Gefäß-Erkrankung wurde bei 43 Patienten festgestellt.

Nach Angiographie der Koronararterien wurden direkt im Anschluss seitengetrennt die Nierenarterien dargestellt. Hierzu wurde eine zusätzliche Kontrastmittelmenge von je etwa 10 ml pro Nierenarterie benötigt. Als Katheter wurde ein 6 French JR4-Katheter verwendet, die Darstellung der Gefäße erfolgte biplan in 0° RAO- und 90° LAO-Projektion.

Die verwendeten Angiographie-Anlagen waren von Philips (Philips Biplanes Poly C2-LARC System, Philips Biplanes Integris BH5000 System, Philips Biplanes Integris Allura 9 System; Philips Medical Systems Nederlands, Best, Netherlands). Die Angiographien wurden konventionell durchgeführt.

Die quantitative Analyse der erhobenen Gefäßparameter (minimaler, maximaler und mittlerer Gefäßdiameter, Gefäßlänge und Diameterstenose (s. Anhang 3)) erfolgte mithilfe des Softwareprogrammes CAAS II System (Pie Medical, Niederlande).

Bei der Renovasographie entdeckte akzessorische Nierenarterien wurden, wenn deren Versorgungsgebiet semiquantitativ mehr als einem Drittel des Nierenparenchyms entsprach, als Polarterien definiert. Eine Stenose einer Polarterie führte ebenso zum Ausschluss aus der vorgelegten Studie.

3.4 Datenanalyse

Nach dem Zusammentragen aller Daten wurden diese mit der Statistik Software SPSS (IBM Corporation, Somer, NY, USA) analysiert und ausgewertet.
Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen und renalen Widerstandsindices wurden durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt.
Bei kontinuierlichen Merkmalen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet und mittels ungepaartem T-Test - sofern normal verteilte Merkmale - oder Mann-Whitney-U-Test - bei nicht normal verteilten Merkmalen - verglichen.
Bei kategorialen Variablen erfolgte ein Vergleich der Häufigkeiten mittels Fisher´s Test.
Der Vergleich kontinuierlicher Merkmale zwischen Patienten ohne koronare Herzkrankheit beziehungsweise mit koronarer Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankung erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test.
Zum Schluss führten wir eine lineare, multivariate Regressionsanalyse durch, welche die unabhängigen Variablen Alter, Pulsdruck, pro-BNP und Serum-Kreatinin als Prädiktoren der abhängigen Variable „intrarenaler Widerstandsindex“ (RI) untersuchte.

Als statistisch signifikant gelten in allen angewendeten statistischen Verfahren p-Werte $\leq 0{,}05$.

4 Ergebnisse

4.1 Intrarenale Widerstandsindices (Resistive Indices; RI) und Patientencharakteristika

4.1.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und kontinuierliche Variablen

Tabelle 2 stellt die Korrelationen der intrarenalen Widerstandsindices mit Alter, anthropometrischen Messparametern, Blutdruckwerten und Serum-Kreatinin dar.

Tabelle 2: Korrelationskoeffizienten zwischen intrarenalen Widerstandsindices (RI) und kontinuierlichen Variablen

Kontinuierliche Variablen	**r**	**p**
Alter	0,640	<0,001
Körpergewicht	-0,130	0,140
Körpergröße	-0,305	<0,001
Systolischer RR	0,128	0,146
Diastolischer RR	-0,130	0,141
Mittlerer RR	-0,002	0,984
Serum-Kreatinin	0,193	0,028

r=Korrelationskoeffizient nach Spearman
p=Signifikanzniveau

Es zeigt sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den intrarenalen Widerstandsindices (r=0,640; p< 0,001; s. Abbildung 1).

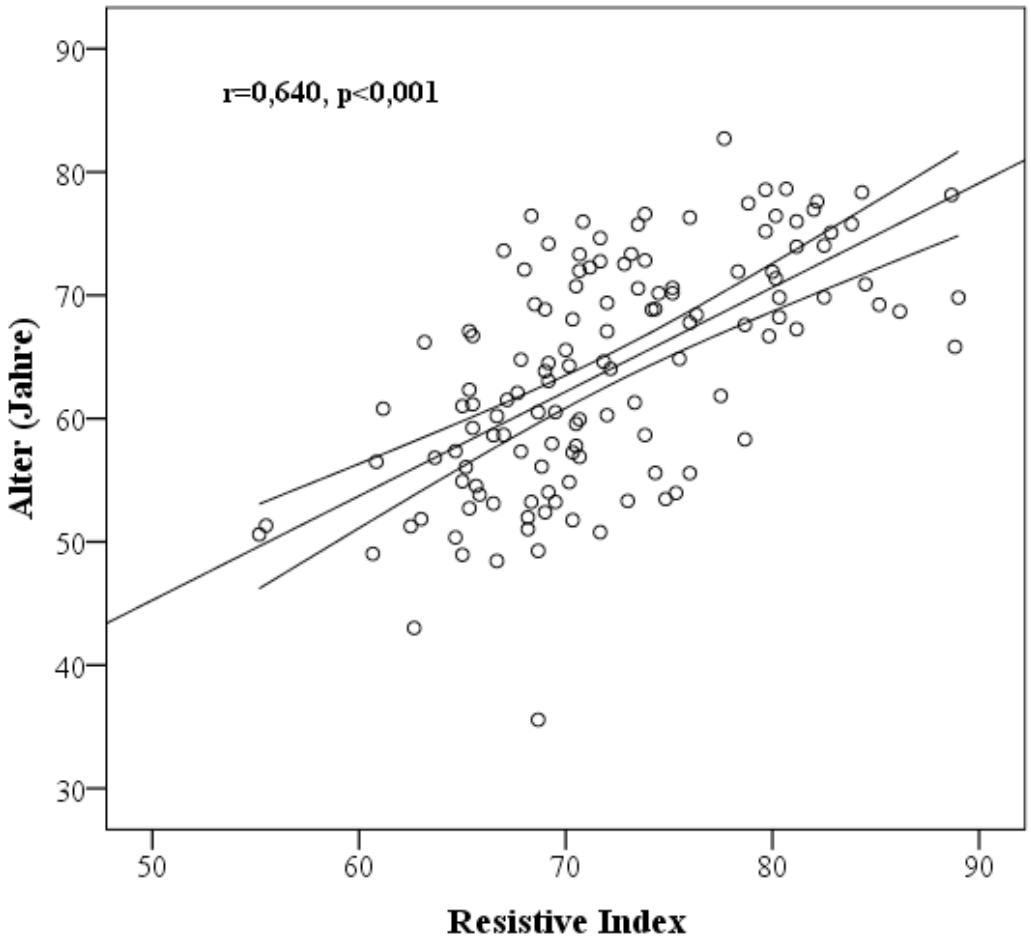


Abbildung 1: Einfaches Streudiagramm. Zusammenhang zwischen intrarenalem Widerstandsindex RI (Resistive Index) und Alter der Patienten. r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau.

Während die Körpergröße eine negative Korrelation mit den intrarenalen Widerstandsindices zeigte (r= -0,305, p< 0,001), korrelierten Körpergewicht, systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruckwert nicht signifikant mit den intrarenalen Widerstandsindices (s. Abbildungen 2-4).

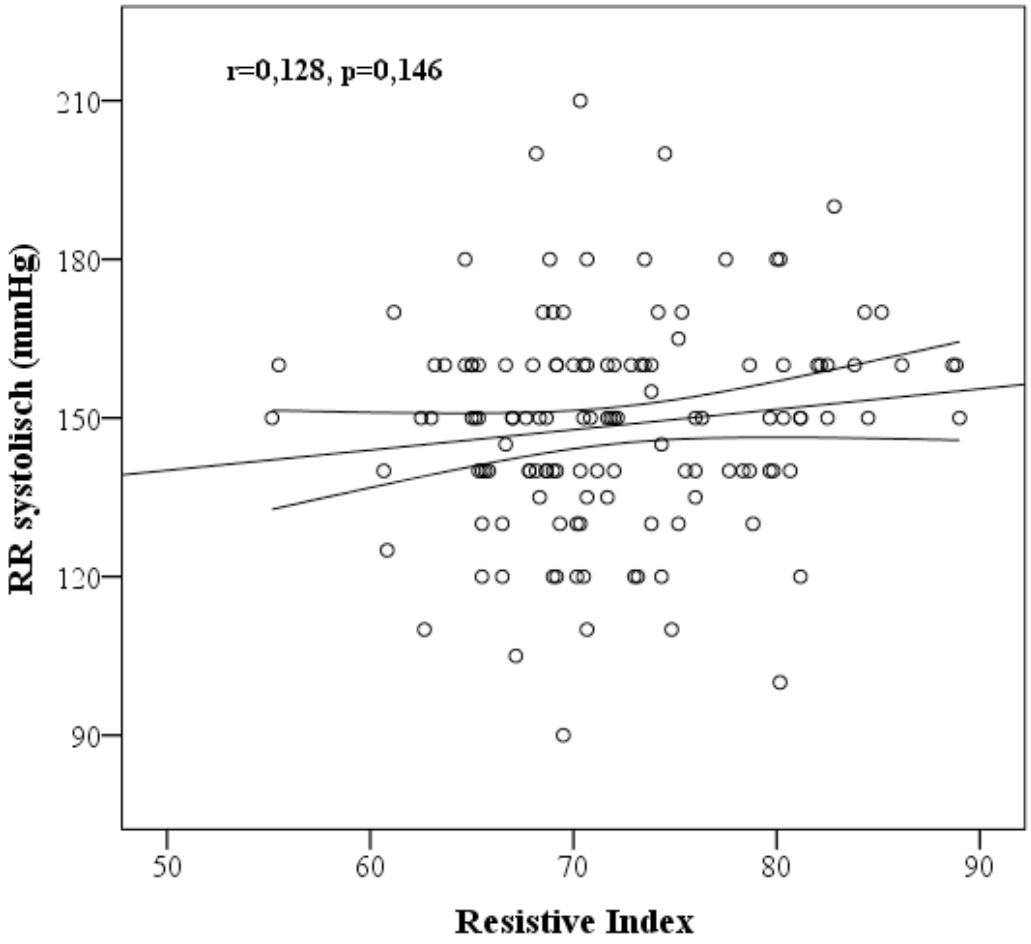


Abbildung 2: Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex RI (Resistive Index) und systolischem Blutdruck (RR systolisch). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau.

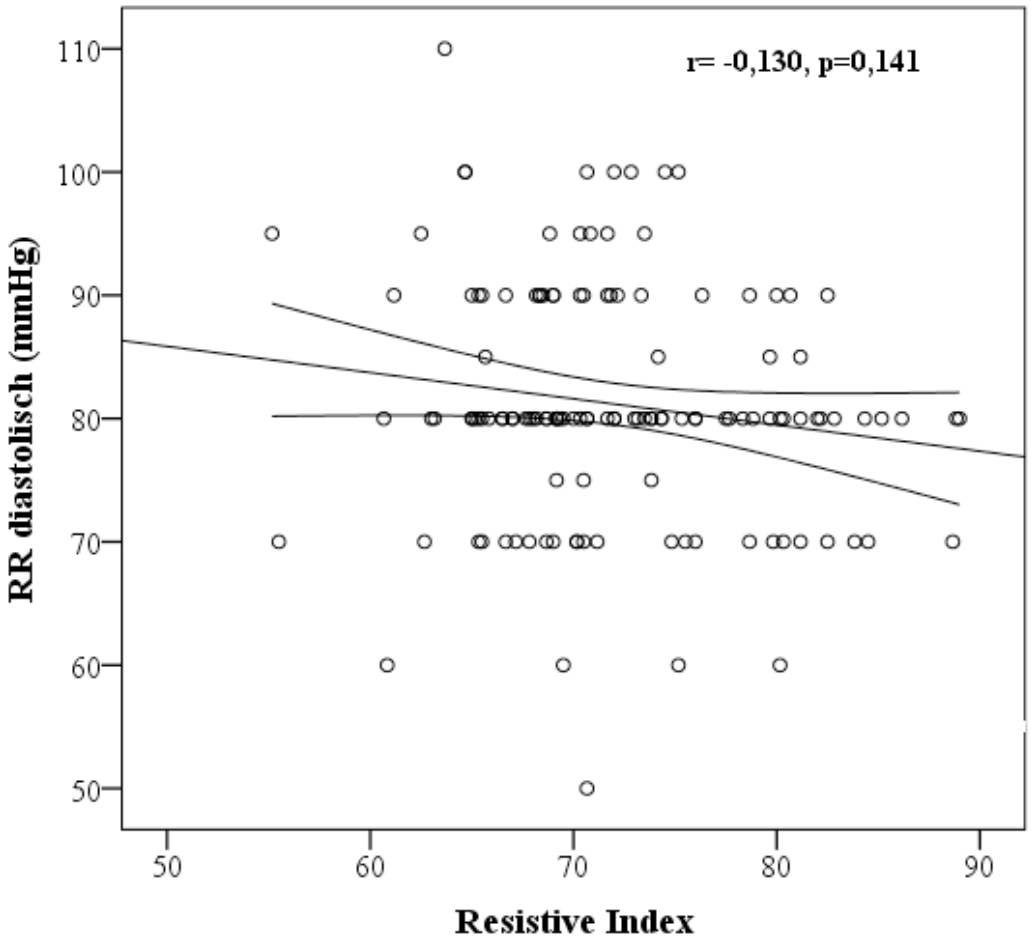


Abbildung 3: Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex RI (Resistive Index) und diastolischem Blutdruck (RR diastolisch). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau.

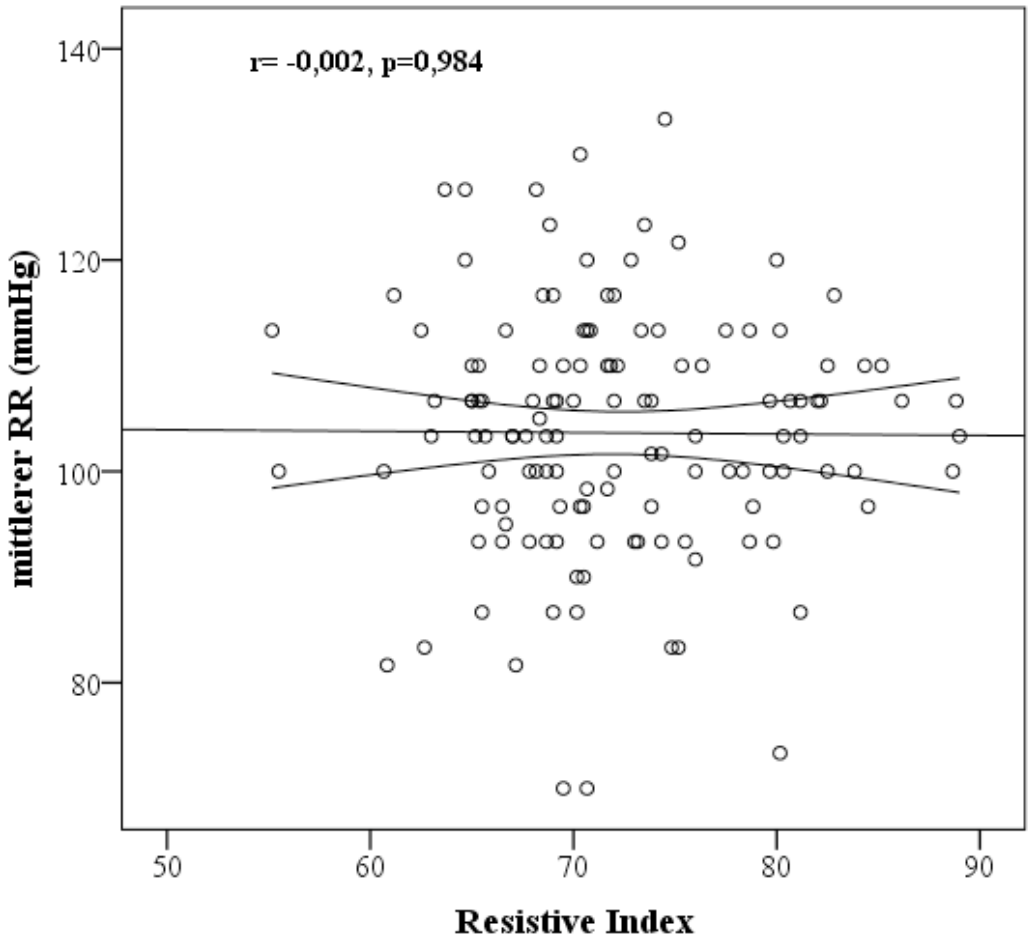


Abbildung 4: Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex RI (Resistive Index) und mittlerem Blutdruck (mittlerer RR). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau.

4.1.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und kategoriale Variablen

Frauen zeigten tendenziell höhere intrarenale Widerstandsindices als Männer, und Nicht-Raucher wiesen höhere intrarenale Widerstandsindices als aktuelle Raucher auf. Allerdings waren die aktuellen Raucher signifikant jünger als Nicht-Raucher (57,4 ± 8,3 Jahre [aktuelle Raucher] versus 65,2 ± 8,9 Jahre [Nicht-Raucher]; p=0,001).

Während sich Diabetiker und Nicht-Diabetiker in ihren intrarenalen Widerstandsindices nicht unterschieden, hatten die Patienten mit familiärer kardiovaskulärer Belastung (Verwandte ersten Grades mit Apoplex, Myokardinfarkt, Plötzlichem Herztod vor dem 60. Lebensjahr) niedrigere intrarenale Widerstandsindices als Patienten ohne familiäre Vorbelastung (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Intrarenale Widerstandsindices (RI) nach Stratifikation der Probanden anhand kategorialer Variablen

Kategoriale Variablen	**Ja**	**Nein**	**p**
Männliches Geschlecht	71,5 ± 6,7	74,5 ± 6,6	0,060
Aktueller Raucher	68,5 ± 7,2	72,8 ± 6,5	0,004
Diabetes mellitus	73,1 ± 7,5	71,8 ± 6,5	0,411
Familiäre Belastung (CVE)	68,8 ± 7,5	73,0 ± 6,3	0,004

angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung; p=Signifikanzniveau

4.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und arteriosklerotische Parameter

4.2.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und Pulsdruck

Der Pulsdruck (Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck) als Marker der Arteriosklerose wies eine signifikante (r=0,219; p=0,012) Korrelation mit dem intrarenalen Widerstandsindex auf (s. Abbildung 5).

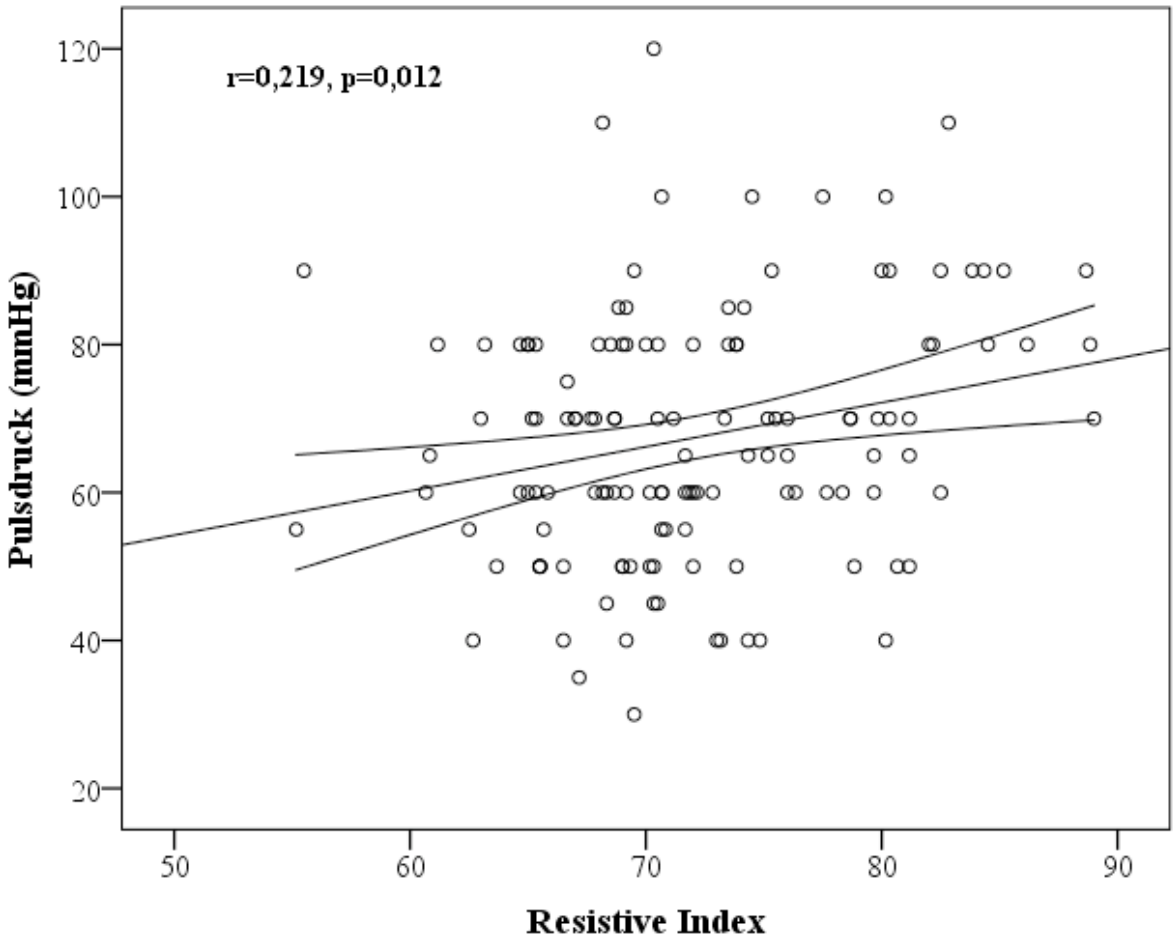


Abbildung 5: Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex RI (Resistive Index) und Pulsdruck. r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau.

4.3 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und atherosklerotische Parameter

4.3.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und koronare Herzerkrankung

Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) unterschieden sich von Patienten, bei denen eine KHK koronarangiographisch ausgeschlossen werden konnte, nicht in ihren intrarenalen Widerstandsindices.

Auch eine Differenzierung der koronaren Herzerkrankung in die unterschiedlichen Schweregrade der Ein-, Zwei- und Drei-Gefäß-Erkrankung erbrachte keine signifikanten Unterschiede (s. Abbildung 6).

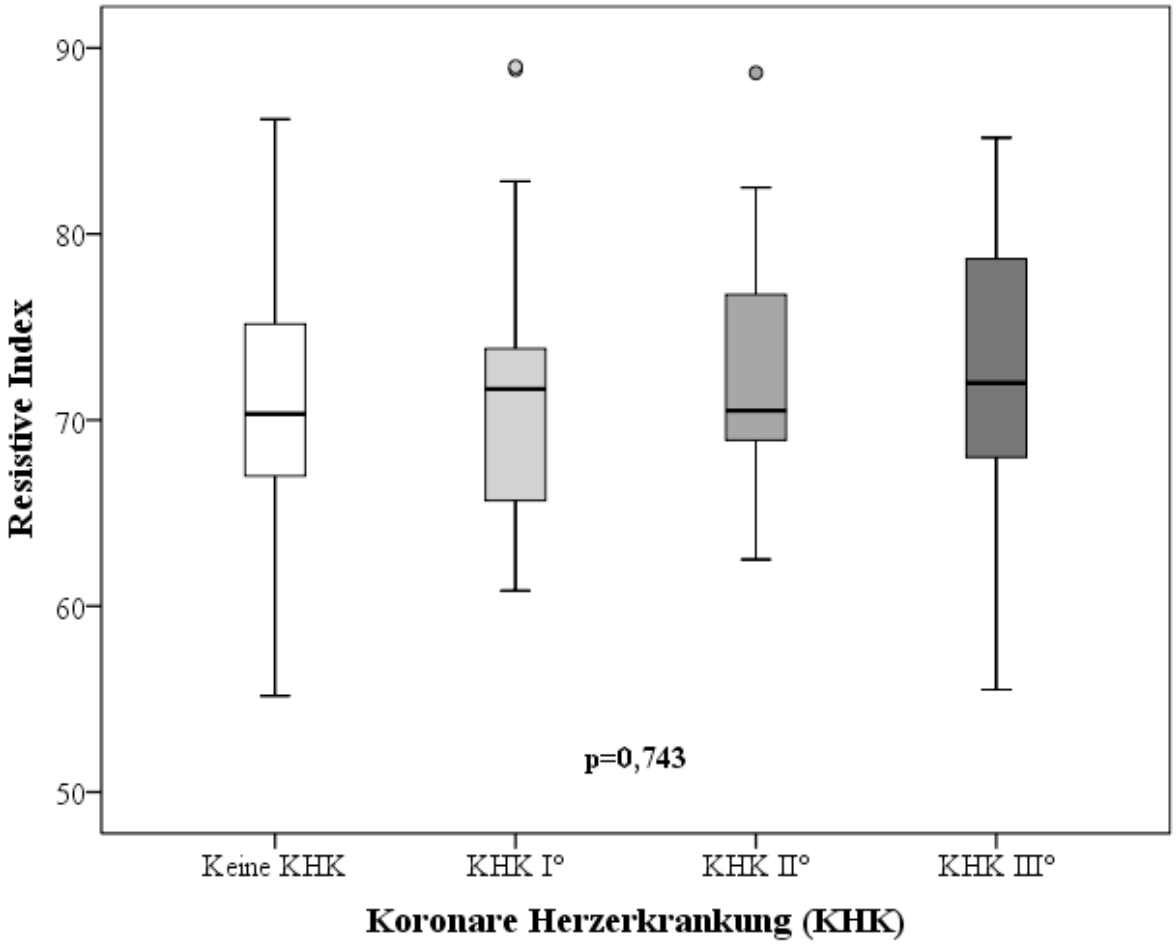


Abbildung 6: Boxplot. Darstellung des intrarenalen Widerstandsindexes RI (Resistive Index) bei Patienten ohne KHK im Vergleich mit Patienten mit einer Ein-Gefäß-Erkrankung (KHK I°), mit einer Zwei-Gefäß-Erkrankung (KHK II°) sowie mit einer Drei-Gefäß-Erkrankung (KHK III°). p=Signifikanzniveau. (Kruskal-Wallis-Test).

4.3.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und prävalente kardiovaskuläre Ereignisse

Patienten mit prävalenten kardiovaskulären Ereignissen (definiert als Apoplex, Myokardinfarkt, interventionelle oder operative Revaskularisation von koronaren, hirnzuführenden oder peripheren arteriellen Gefäßen in der Vorgeschichte) unterschieden sich von Patienten ohne solche kardiovaskuläre Ereignisse nicht in den intrarenalen Widerstandsindices (s. Abbildung 7).

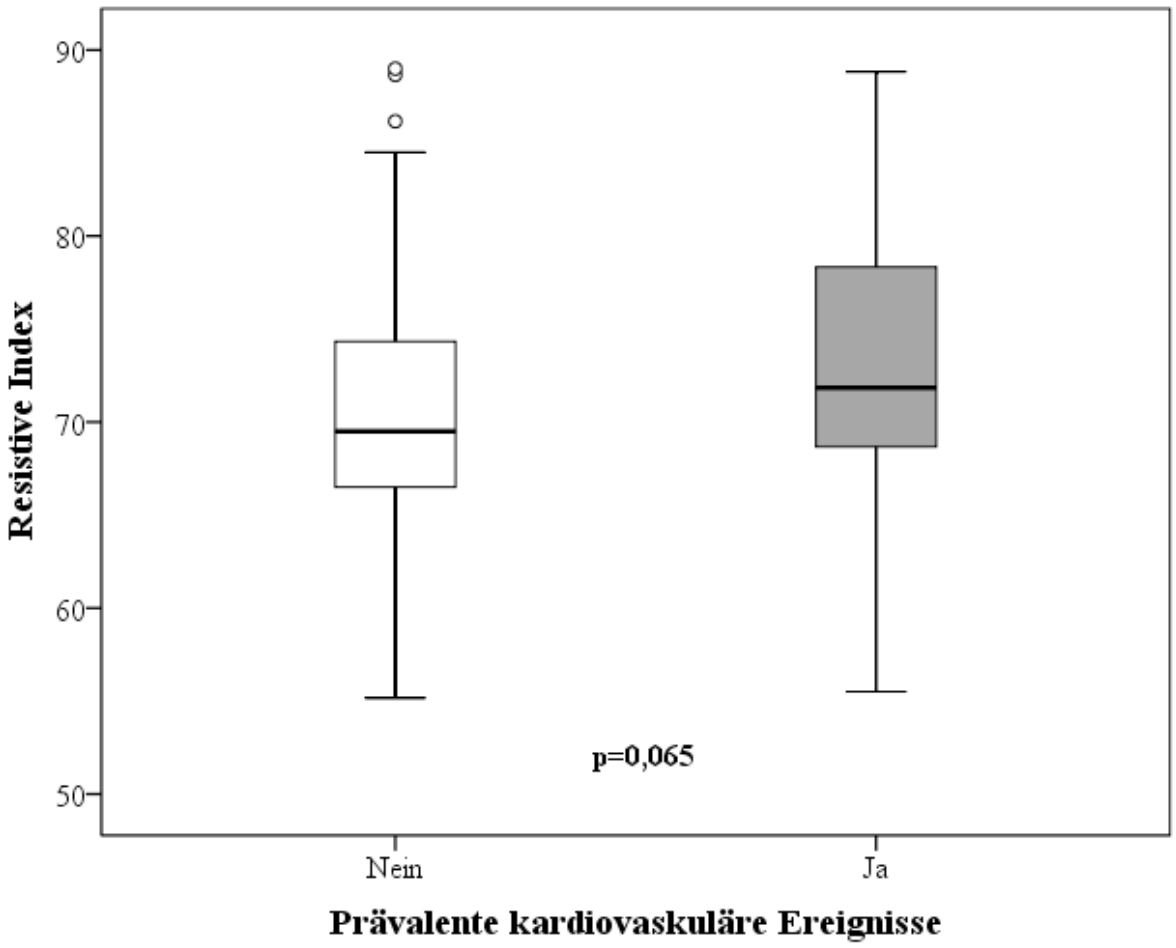


Abbildung 7: Boxplot. Vergleich der intrarenalen Widerstandsindices RI (Resistive Index) von Patienten ohne und mit prävalenten kardiovaskulären Ereignissen. p=Signifikanzniveau. (Mann-Whitney-Test).

4.4 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und linksventrikuläre Herzfunktion

Als Parameter der linksventrikulären Herzfunktion betrachteten wir die Ejektionsfraktion (EF), den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) sowie als wichtigen biochemischen Marker das pro-BNP.

4.4.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und Ejektionsfraktion

Patienten mit eingeschränkter EF (vordefiniert EF <60%) unterschieden sich von Patienten mit erhaltener EF nicht in den intrarenalen Widerstandsindices (s. Abbildung 8).

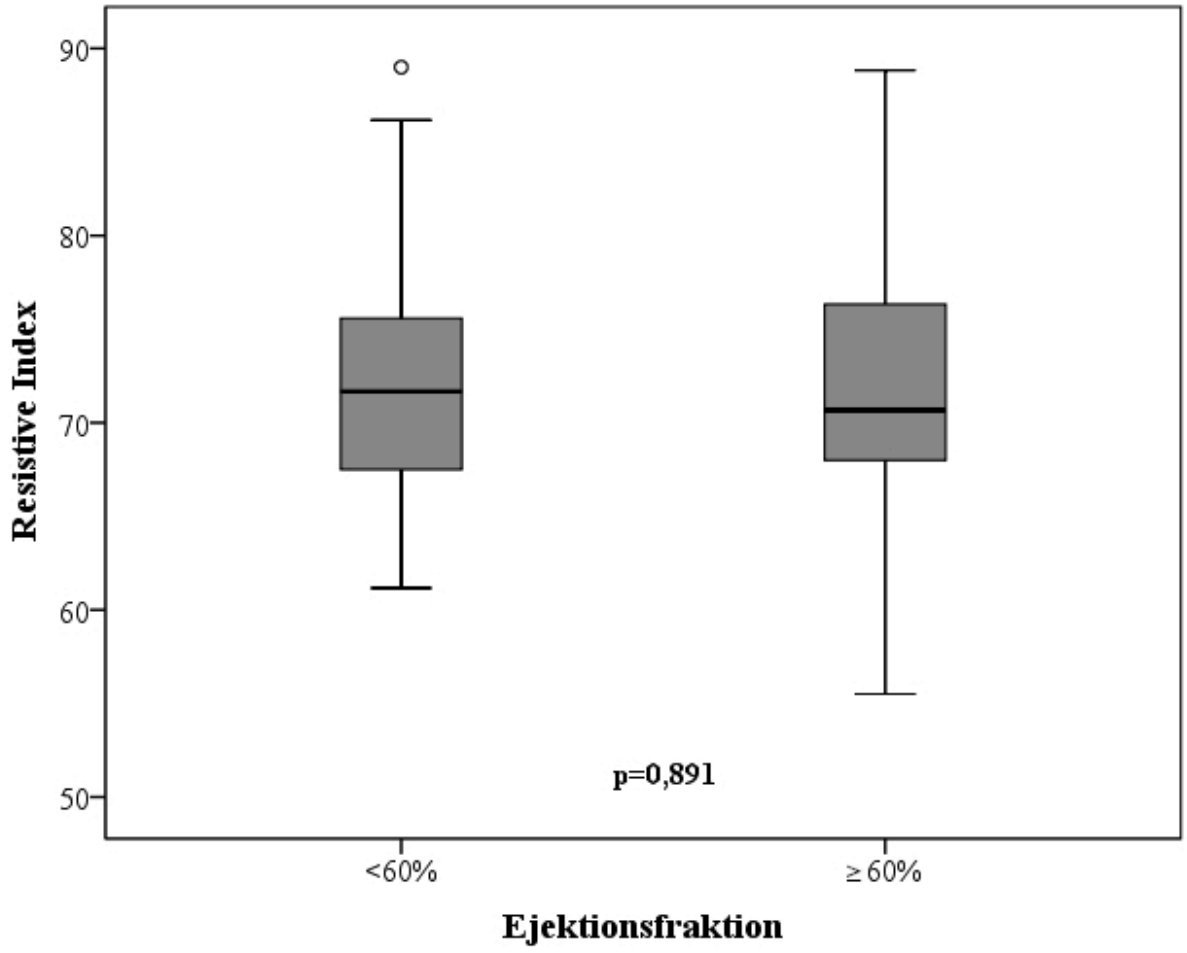


Abbildung 8: Boxplot. Darstellung von intrarenalem Widerstandsindex (Resistive Index) bei Patienten mit einer EF <60% und mit normaler EF (≥60%). p=Signifikanzniveau. (Mann-Whitney-Test).

4.4.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) und den intrarenalen Widerstandsindices ergab sich gleichermaßen keine signifikante Korrelation (s. Abbildung 9).

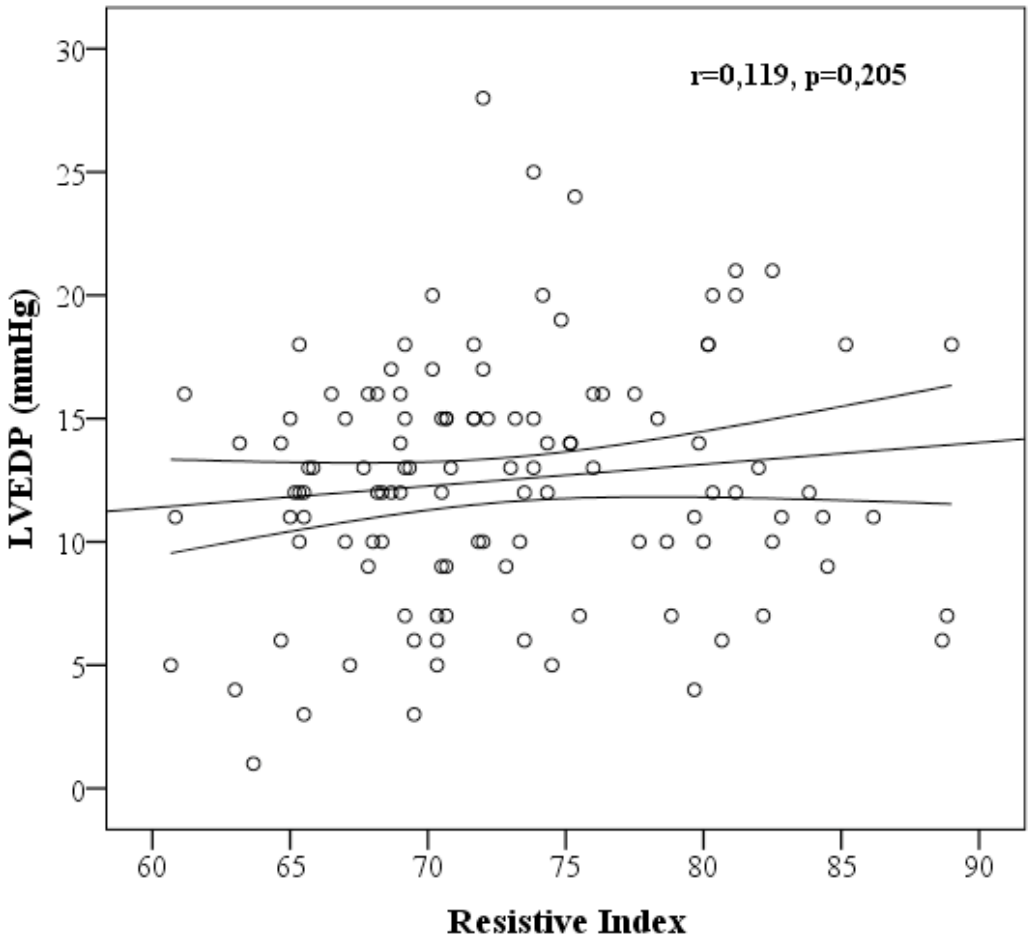


Abbildung 9: Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex RI (Resistive Index) und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau.

4.4.3 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und pro-BNP

Anders als für die Ejektionsfraktion und den LVEDP fand sich für die pro-BNP-Werte eine signifikante Assoziation mit dem intrarenalen Widerstandsindex (s. Abbildung 10).

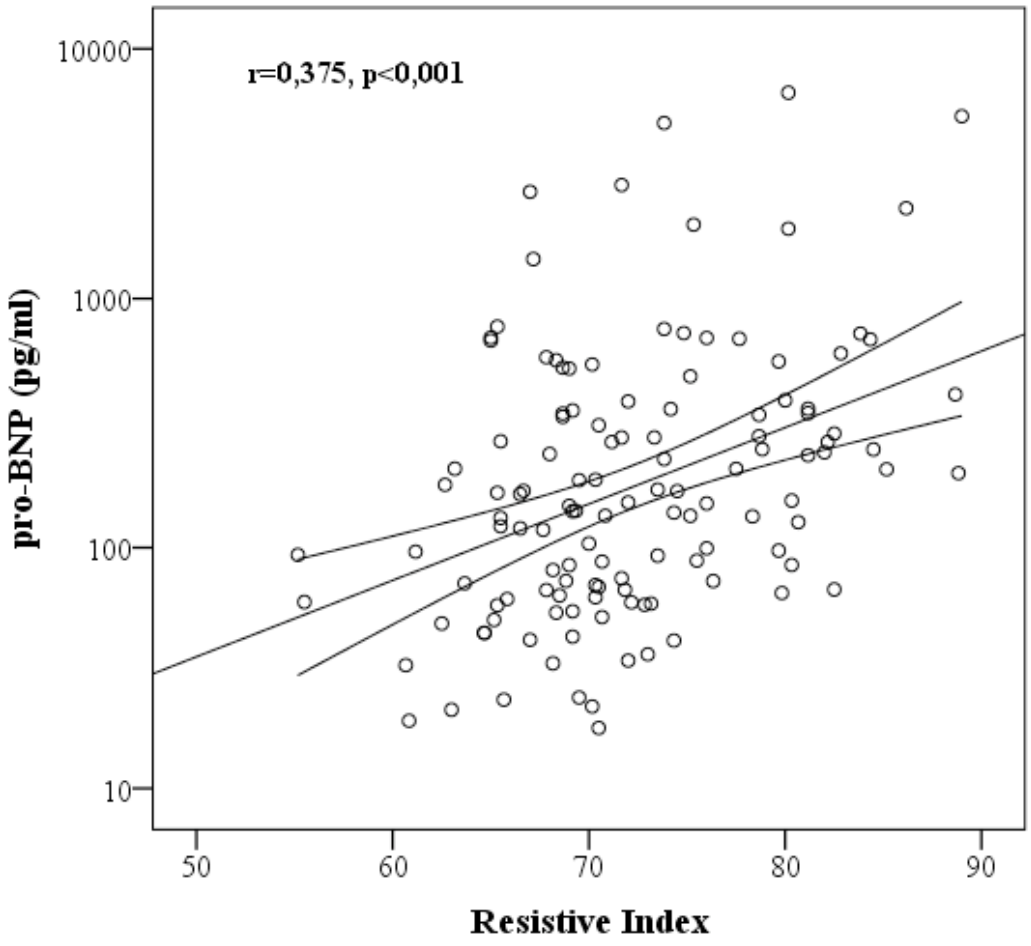


Abbildung 10: Einfaches Streudiagramm. Korrelation zwischen intrarenalem Widerstandsindex RI (Resistive Index) und pro-BNP. r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanzniveau.

4.5 Regressionsanalyse

Abschließend erfolgte eine lineare, multivariate Regressionsanalyse mit dem intrarenalen Widerstandsindex (RI) als abhängiger Variablen und den unabhängigen Variablen Alter, Pulsdruck, pro-BNP und Serum-Kreatinin. Hierbei verbleiben Alter, Pulsdruck und pro-BNP, nicht jedoch Serum-Kreatinin, als unabhängige Prädiktoren der intrarenalen Widerstandsindices (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Regressionsanalyse

	B	**95% Konfidenzintervall für B**		**p**
		Untergrenze	**Obergrenze**	
Konstante	41,923	34,410	49,437	<0,001
Alter (Jahre)	0,412	0,305	0,518	<0,001
Pro-BNP (pg/ml)	0,001	0,000	0,003	0,028
Pulsdruck (mmHg)	0,059	0,002	0,116	0,041
Serum-Kreatinin (mg/dl)	-0,648	-4,819	3,523	0,759

B=Regressionskoeffizient (95% Konfidenzintervall); p=Signifikanzniveau;
abhängige Variable: mittlerer intrarenaler RI von rechter und linker Niere

5 Diskussion

Vor dem Hintergrund, dass duplexsonographisch bestimmte intrarenale Widerstandsindices (RI) nicht selektiv nierenspezifische Veränderungen reflektieren, sondern auch systemische Gefäßveränderungen widerspiegeln, untersuchte die vorliegende Dissertationsschrift insbesondere Zusammenhänge zwischen intrarenalen Widerstandsindices einerseits und Markern der extrarenalen Arteriosklerose und Atherosklerose andererseits.

5.1 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und Patientencharakteristika

In der vorgelegten Dissertationsschrift zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den sonographisch ermittelten intrarenalen Widerstandsindices. Bereits 1992 berichteten TERRY et al. über einen Zusammenhang zwischen dem Alter von nierengesunden Patienten ohne renale Risikofaktoren und der Höhe der intrarenalen Widerstandsindices; die höchsten RI-Werte wurden sowohl bei sehr jungen (<1 Jahr) als auch bei alten Personen (>59 Jahre) beobachtet, wohingegen die niedrigsten Werte im Alter zwischen 20 und 39 Jahren auftraten.

Zahlreiche weitere Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen Lebensalter und Widerstandsindices bei nierengesunden Menschen (ALTERINI et al., 1996; LIN et al., 2003; OGATA et al., 2003), bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (HEINE et al., 2007) und bei nierentransplantierten Patienten (KRUMME et al., 1997; HEINE et al., 2005; SCHWENGER et al., 2006).

Bei nierentransplantierten Patienten sind die Widerstandsindices deutlich besser mit dem Patientenalter als mit der Nierenfunktion assoziiert (KRUMME et al., 1997; HEINE et al., 2005). Interessanterweise findet sich keine Korrelation der Widerstandsindices mit dem Alter des Nierenspenders (KRUMME et al., 1997; RESTREPO-SCHÄFER et al., 1999; HEINE et al., 2005; BERGMANN et al., 2009), so dass das vorgeschaltete (extrarenale) Gefäßsystem des Empfängers für die intrarenalen Perfusionssignale bedeutsamer erscheint als das renale Gefäßsystem des Spenders.

Wir konnten außerdem bestätigen, dass die intrarenalen Widerstandsindices bei Frauen tendenziell höher sind als bei Männern (PONTREMOLI et al., 1999; HEINE et al., 2005;

LAMACCHIA et al., 2008), obgleich die Ursache dieser Unterschiede unklar ist. Vermeintlich im Widerspruch zu einer Assoziation erhöhter intrarenaler Widerstandsindices mit systemischen Gefäßveränderungen steht die Beobachtung unserer und anderer Arbeitsgruppen, dass Nicht-Raucher in Kohorten von Nierengesunden (LAMACCHIA et al., 2008), ebenso wie bei chronisch Nierenkranken (HEINE et al., 2007) oder Nierentransplantierten (HEINE et al., 2005), tendenziell höhere Widerstandsindices aufweisen als Raucher. Sowohl in unserer aktuellen Untersuchung als auch in den früheren Kohortenstudien, die von unserer Arbeitsgruppe initiiert wurden (HEINE et al., 2005; HEINE et al., 2007), weisen Nicht-Raucher jedoch ein höheres Lebensalter auf, so dass der Zusammenhang zwischen niedrigeren Widerstandsindices und Nikotinabusus eher das jüngere Alter als einen direkten Effekt des Nikotinkonsums widerspiegelt.

Weiterhin korrelierten in vorangegangenen Studien die intrarenalen Widerstandsindices positiv mit den systolischen (PONTREMOLI et al., 1999; GALESIC et al., 2000; TEDESCO et al., 2007; LAMACCHIA et al., 2008) und den mittleren Blutdruckwerten (GALESIC et al., 2000), aber negativ mit den diastolischen Blutdruckwerten (PONTREMOLI et al., 1999; LIN et al., 2003; OGATA et al., 2003; TEDESCO et al., 2007). Dabei standen die Teilnehmer einiger Studien zum Zeitpunkt der Untersuchungen unter dem Einfluss blutdrucksenkender Medikamente (OGATA et al., 2003), wohingegen andere Probanden keine Antihypertensiva bekamen (PONTREMOLI et al., 1999; LIN et al., 2003). Hierdurch wird eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert, da der Einfluss von blutdrucksenkenden Medikamenten auf die Widerstandsindices nicht ausreichend untersucht ist.

In der vorgelegten Dissertationsschrift zeigten sich zwischen den Blutdruckwerten unserer Patienten und den intrarenalen Widerstandsindices keine Korrelationen. Ähnlich wie in anderen Kohorten nahmen viele unserer Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung blutdrucksenkende Medikamente wie β-Blocker (74%), ACE-Hemmer (58%) oder AT1-Antagonisten (27%) ein.

Im Gegensatz zu früheren Duplexsonographie-Studien, auch unserer eigenen Arbeitsgruppe, in welchen bei Diabetikern tendenziell höhere intrarenale Widerstandsindices gemessen wurden als bei Nicht-Diabetikern (BERGMANN et al., 2009; GERHART et al., 2010), fanden sich in der aktuellen Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der intrarenalen Widerstandsindices zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Diese Abweichung unserer Studienergebnisse von denen früherer Untersuchungen könnte aus der unterschiedlichen Rekrutierung der nicht-diabetischen Probanden resultieren: in der vorliegenden Studie handelt es sich um Patienten mit ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil und einer hohen

Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen, so dass sich Diabetiker und Nicht-Diabetiker in ihrem Gefäßstatus vermutlich weniger unterscheiden als in früheren Untersuchungen. Eventuell könnte auch die limitierte Studiengröße den Nachweis von Unterschieden zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern verdeckt haben.

Schließlich wiesen Patienten mit familiärer Belastung hinsichtlich vorzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse (definiert als Apoplex oder Myokardinfarkt bei Verwandten ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr) überraschenderweise niedrigere intrarenale Widerstandsindices auf als Patienten ohne familiäre Belastung. Ähnlich dem Unterschied der Widerstandsindices bei Männern und Frauen bleibt auch hier die physiologische Ursache unklar.

Zusammenfassend bestätigt die vorgelegte Untersuchung frühere Berichte zur Beeinflussung der intrarenalen Widerstandsindices durch kardiovaskuläre Risikofaktoren weitgehend. Geringere Diskrepanzen – insbesondere in der Assoziation zur arteriellen Hypertonie und zum Diabetes mellitus – führen wir auf Unterschiede in den Patientenkollektiven zurück, nachdem unsere Studie erstmals in einer großen Kohorte kardiovaskuläre Risikopatienten untersuchte, welche entweder eine bereits diagnostizierte koronare Herzerkrankung aufwiesen oder welche sich mit dem dringenden Verdacht auf das Vorhandensein einer solchen einer Koronarangiographie unterzogen.

5.2 Intrarenale Widerstandsindices (RI) als Prognosemarker der Progredienz chronischer Nierenerkrankungen

Im letzten Jahrzehnt wurde die prognostische Bedeutung der sonographisch ermittelten intrarenalen Widerstandsindices in zahlreichen Studien untersucht.

Zunächst wurde erkannt, dass erhöhte Widerstandsindices Prognosemarker für die Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung bei nativen Nieren sind (PETERSEN et al., 1997; PLATT et al., 1997; SARI et al., 1999; RADERMACHER et al., 2002; SPLENDIANI et al., 2002; NOSADINI et al., 2006; MASULLI et al., 2008; PAROLINI et al., 2009; SUGIURA und WADA, 2009).

Betrachtet man diejenigen prospektiven Studien, die mehr als 100 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD; „chronic kidney disease“) rekrutierten, kann eine weitgehende Übereinstimmung ihrer Ergebnisse festgestellt werden: so erkannten RADERMACHER et al.

(2002) bei Einschluss von 162 Patienten mit neu diagnostizierter chronischer Nierenerkrankung vor Einsetzen der Dialysepflichtigkeit einen intrarenalen RI ≥80 als unabhängigen Prädiktor für die Progredienz der CKD (definiert als Abnahme der Kreatinin-Clearance um ≥50%, Dialysepflichtigkeit oder Tod). SUGIURA und WADA berichteten 2009 über 311 Patienten mit CKD, bei denen erhöhte Widerstandsindices – hier als RI >70 definiert – erneut unabhängige Risikofaktoren für eine Progredienz der CKD waren; ähnlich konnten PAROLINI et al. (2009) bei Rekrutierung von 163 Patienten mit CKD ebenfalls intrarenale Widerstandsindices ≥70 als unabhängige Prädiktoren für die Progredienz der Nierenerkrankungen definieren.
Während in diesen drei Arbeiten Patienten mit unterschiedlichen Nierengrunderkrankungen eingeschlossen wurden, untersuchten einige Arbeitsgruppen selektiv Diabetiker und stellten fest, dass die intrarenalen Widerstandsindices im Falle einer bereits fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie deutlich mit der Nierenfunktion (gemessen anhand des Serum-Kreatinins und der Kreatinin-Clearance) assoziiert sind (SARI et al., 1999) und somit eventuell als Prädiktoren dienen könnten. Außerdem wurde berichtet, dass erhöhte intrarenale Widerstandsindices (RI ≥80 [NOSADINI et al., 2006] und RI >73 [MASULLI et al., 2008]) bei Typ 2 Diabetikern Prädiktoren einer schnelleren Nierenfunktionsverschlechterung darstellen.

Kontrovers diskutiert werden die intrarenalen Widerstandsindices als Prädiktoren des Transplantatüberlebens bei allogen nierentransplantierten Patienten (KRUMME et al., 1997; TRILLAUD et al., 1998; CHIANG et al., 2003; RADERMACHER et al., 2003; KAHRAMAN et al., 2004; PAPE et al., 2004; SARACINO et al., 2006; SCHWENGER et al., 2006; AKGUL et al., 2009; GERHART et al., 2010).
Während sich bei einigen Arbeitsgruppen erhöhte Widerstandsindices – definiert als RI ≥63,5 (SARACINO et al., 2006), RI ≥70 (KAHRAMAN et al., 2004; AKGUL et al., 2009) respektive RI ≥80 (RADERMACHER et al., 2003) – durchaus als Prädiktoren von Transplantatverlust erwiesen, konnten andere Studien eine solche prognostische Bedeutung der intrarenalen Widerstandsindices nicht nachvollziehen (TRILLAUD et al., 1998; VALLEJOS et al., 2005). Unsere eigene Arbeitsgruppe (GERHART et al.) berichtete 2010, dass die intrarenalen Widerstandsindices nach Korrektur für systemische Einflussfaktoren keine zuverlässigen Prädiktoren des Transplantatüberlebens in einer unselektierten Patientenkohorte sind. Erst bei zusätzlicher Bestimmung des kardiovaskulären Risikoprofils (anhand des Framingham Risk Scores) der Patienten erlauben die Widerstandsindices -

zumindest bei Transplantatempfängern mit einem geringen Risikoprofil - eine genauere Prognose.

Interessanterweise zeigen mehrere klinische Studien, dass bei Nierentransplantierten die intrarenalen Widerstandsindices weder mit der Transplantatfunktion (KRUMME et al., 1997; CHIANG et al., 2003; SCHWENGER et al., 2006), noch mit der Eiweißausscheidung (COLBUS, 2010), noch mit histologischen Veränderungen von Transplantatnieren (RADERMACHER et al., 2003; VALLEJOS et al., 2005; SCHWENGER et al., 2006) korrelieren. Wenn Widerstandsindices nun einerseits mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren (HEINE et al., 2005), andererseits aber nur geringe Assoziationen mit organspezifischen Messwerten zeigen, so muss die Rolle der Widerstandsindices als nierenspezifische Marker in der Ultraschalldiagnostik hinterfragt werden.

Vielmehr kann postuliert werden, dass die intrarenalen Widerstandsindices systemisch beeinflusst werden und als potentielle vaskuläre Risikomarker angesehen werden könnten. Daher erscheint eine Betrachtung der intrarenalen Widerstandsindices als rein nierenspezifische Ultraschallparameter vereinfacht (HEINE et al., 2005; SCHWENGER et al., 2006; HEINE et al., 2007; AKGUL et al., 2009).

Vor diesem Hintergrund haben mehrere Arbeitsgruppen versucht, die Assoziation zwischen intrarenal gemessenen sonographischen Widerstandsindices und extrarenalen (systemischen) Gefäßveränderungen näher zu charakterisieren. Als systemische Parameter wurden dabei maßgeblich arteriosklerotische und atherosklerotische vaskuläre Faktoren in klinischen Studien untersucht. Wie im Folgenden aufgezeigt, handelt es sich bei Atherosklerose und Arteriosklerose allerdings um zwei distinkte Gefäßpathologien (AMANN, 2008; ULRICH et al., 2010), weshalb wir den Einfluss von Arteriosklerose einerseits, von Atherosklerose andererseits, auf die sonographisch gemessenen intrarenalen Widerstandsindices detaillierter zu erfassen versuchten.

5.3 Klinische Messparameter von Arteriosklerose und Atherosklerose

Die Steifigkeit der arteriellen Gefäße nimmt im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses des Menschen im Laufe der Jahre zu (BENETOS et al., 2002; MITCHELL et al., 2004; WYKRETOWICZ et al., 2009; LEE und OH, 2010; SAFAR, 2010). Das pathophysiologische Korrelat der Gefäßsteifigkeit ist eine Vergrößerung des Gefäßlumens mit Wandverdickung („Remodeling“) und eine Reduktion der Elastizität („Stiffening“) im Bereich der großen, elastischen Arterien, welches mit dem Begriff „Arteriosklerose“ subsumiert wird (LEE und OH, 2010).

Im Rahmen von epidemiologischen Untersuchungen werden zumeist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) oder der Pulsdruck (PP) als Marker der Arteriosklerose bestimmt. In Einklang mit der zunehmenden Gefäßsteifigkeit im Laufe unseres Lebens weisen beide Surrogatmarker der Arteriosklerose in unterschiedlichsten Kohorten (Nierengesunde; Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren; Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung; chronisch Nierenkranke; Nierentransplantierte) eine positive Korrelation mit dem Patientenalter auf – die Pulswellengeschwindigkeit (OHMORI et al., 2000; OREN et al., 2003; ILYAS et al., 2009; LÖCSEY et al., 2010; TEMMAR et al., 2010) ebenso wie der Pulsdruck (BENETOS et al., 2002). Klinisch resultiert eine erhöhte Gefäßsteifigkeit zum einen in einer Erhöhung von systolischem Blutdruck (BENETOS et al., 2002; LONDON et al., 2004; SAFAR, 2010), zum anderen in der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie. Dahingehend konnten URBINA et al. (2011) kürzlich in einer Studie an jungen Erwachsenen zeigen, dass eine höhere Steifigkeit der Arterien mit dem linksventrikulären Mass-Index (LVMI) korreliert.

In mehreren prospektiven Kohortenstudien konnte aufgezeigt werden, dass eine erhöhte Gefäßsteifigkeit Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ist (BENETOS et al., 2002; LONDON et al., 2004; ILYAS et al., 2009; WANG et al., 2011). So berechneten BLACHER et al. (2003) in ihrer Studie an hämodialyse-pflichtigen Patienten als Messgröße der Gefäßsteifigkeit den PWV-Index (gemessene PWV – theoretische PWV), welcher sich als starker, unabhängiger Prädiktor sowohl für die kardiovaskuläre als auch für die Gesamt-Mortalität erwies.

Den aufwendigeren Ansatz zur Bestimmung der Arteriosklerose in klinischen Studien stellt dabei die Messung der Pulswellengeschwindigkeit dar. Aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit eines Pulswellenmessgerätes entschlossen wir uns zur ausschließlichen Bestimmung des Pulsdruckes als Parameter der Arteriosklerose.

Im Gegensatz zur Arteriosklerose bezeichnet die Atherosklerose die Einwanderung von Monozyten mit nachfolgender Differenzierung in pro-inflammatorische Makrophagen sowie die Ablagerung von Lipid-Plaques in die Innenwand der Arterien (ROSS, 1999). Auch hier handelt es sich um einen Prozess, welcher mit zunehmendem Alter fortschreitet (SALONEN und SALONEN, 1991; BOTS et al., 1997; AMANN, 2008; HEUTEN et al., 2008). Die meisten Arbeitsgruppen verwenden in klinischen Studien die Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotiden als Surrogatparameter atherosklerotischer Gefäßveränderungen. Die Intima-Media-Dicke korreliert mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (ROGACEV et al., 2010) und ist Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei jungen (LORENZ et al., 2006) und bei älteren Probanden ohne prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen (BOTS et al., 1997; CHAMBLESS et al., 1997; O'LEARY et al., 1999; CHAMBLESS et al., 2000; IGLESIAS DEL SOL et al., 2002; HOLLANDER et al., 2003; KITAMURA et al., 2004; ROSVALL et al., 2005; LORENZ et al., 2006; LORENZ et al., 2007).

Allerdings handelt es sich bei der IMT nur um einen Surrogatmarker vaskulärer Veränderungen, welcher zugleich aufgrund technischer Limitationen eine eingeschränkte Vergleichbarkeit bei Einsatz verschiedener Messorte und Untersucher aufweist (STENSLAND-BUGGE et al., 1997; SCHMIDT und WENDELHAG, 1999).

Daher entschlossen wir uns, in der vorliegenden Dissertationsstudie nicht die IMT der Karotiden als atherosklerotischen Marker zu messen, sondern koronarangiographisch das Vorhandensein und den Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung (KHK) als unumstritten klinisch relevanten atherosklerotischen Parameter zu bestimmen. Zudem ermittelten wir anhand eines standardisierten Fragebogens und der vorliegenden Arztbriefe alle Patienten mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen.

5.4 Arteriosklerose versus Atherosklerose in klinischen Studien

Mehrere klinische Studien versuchten, das Verhältnis von Arteriosklerose und Atherosklerose besser zu verstehen (OHMORI et al., 2000; ZUREIK et al., 2002; OREN et al., 2003; MUNAKATA et al., 2005; WYKRETOWICZ et al., 2009; TEMMAR et al., 2010).

Während OHMORI et al. (2000) beim Vergleich von Patienten mit und ohne atherosklerotische Risikofaktoren einerseits, mit und ohne prävalente atherosklerotische Erkrankungen andererseits, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der

Pulswellengeschwindigkeit als arteriosklerotischem Marker feststellen konnten, kamen andere Arbeitsgruppen zu konträren Ergebnissen: ZUREIK et al. (2002) stellten bei Personen mit atherosklerotischen Plaqueablagerungen in den Karotiden eine signifikant erhöhte Pulswellengeschwindigkeit fest, die IMT der Karotiden und die Pulswellengeschwindigkeit waren lediglich tendenziell assoziiert. Sie vermuteten daher eine unterschiedliche Assoziation zwischen der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und den Plaqueablagerungen einerseits und der PWV und der IMT andererseits. Bei MUNAKATA et al. (2005) hingegen korrelierte bei chronisch nierenkranken Menschen die Pulswellengeschwindigkeit sowohl mit der IMT der Karotiden, als auch mit dem Plaque Score, was sie annehmen ließ, eine hohe Pulswellengeschwindigkeit könne als Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose der Karotiden gelten.

Zum besseren Verständnis sowie zur genaueren Differenzierung dieser beiden Begriffe führten OREN et al. (2003) eine Studie an über 500 jungen, gesunden Probanden durch. Auch sie nahmen die Pulswellengeschwindigkeit als Marker der Arteriosklerose und die IMT der Karotiden als Marker einer subklinischen Atherosklerose. Wie erwartet ergaben ihre Untersuchungen, dass es sich bei der Arteriosklerose und bei der Atherosklerose um zwei unterschiedliche vaskuläre Schädigungsprozesse handelt – dies konnte zu späterem Zeitpunkt durch andere Arbeitsgruppen bestätigt werden (AMANN, 2008; ULRICH et al., 2011). WYKRETOWICZ et al. (2009) stellten fest, dass atherosklerotische Veränderungen besonders in solchen Gefäßen vorkommen, welche bereits durch Arteriosklerose geschädigt sind. Trotz unterschiedlicher Schädigungsprozesse sind jedoch Marker sowohl der Arteriosklerose als auch der Atherosklerose sehr gute Prädiktoren hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Mortalität und Morbidität bei älteren Patienten (TEMMAR et al., 2010). Die Arbeitsgruppe um TEMMAR et al. (2010) stellte außerdem fest, dass die Arteriosklerose (PWV) unabhängig vom Schweregrad einer Nierenerkrankung weiter fortschreitet und somit eher ein Zusammenhang mit Alter, systolischem Blutdruck, Diabetes mellitus und dem Aorta Calcification Score besteht, wohingegen sich die Atherosklerose parallel mit dem Fortschreiten einer Nierenerkrankung verschlechtert. Dies unterstreicht nochmals, dass es sich bei diesen beiden gefäßschädigenden Prozessen um unterschiedliche Vorgänge handelt.

5.5 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und arteriosklerotische Parameter

In mehreren klinischen Studien konnte bereits eine Assoziation zwischen Markern der Arteriosklerose und den sonographisch ermittelten intrarenalen Widerstandsindices nachgewiesen werden (KRUMME et al., 1997; OKURA et al., 2004; SCHWENGER et al., 2006; HEINE et al., 2007; TEDESCO et al., 2007). In Einklang zeigte die vorliegende Promotionsarbeit eine deutliche Korrelation zwischen dem Pulsdruck und den sonographisch bestimmten intrarenalen Widerstandsindices, so dass wir die Ergebnisse der vorangegangenen Studien bei chronisch nierenkranken Menschen (HEINE et al., 2007), bei Patienten nach Nierentransplantation (KRUMME et al., 1997; SCHWENGER et al., 2006) und bei Patienten mit arterieller Hypertonie, jedoch ohne höhergradige Nierenfunktionseinschränkung (OKURA et al., 2004; DERCHI et al., 2005; TEDESCO et al., 2007), bestätigen konnten. Auch andere Arbeitsgruppen, welche stattdessen Messungen der Pulswellengeschwindigkeit zur Quantifikation der Arteriosklerose durchführten, bestätigten die Assoziation zwischen Gefäßsteifigkeit und intrarenalen Widerstandsindices (OHTA et al., 2005; SCHWENGER et al., 2006).

Diese Ergebnisse reflektieren auch tierexperimentelle Studien (TUBLIN et al., 1999), in welchen sich ebenso eine deutliche Assoziation zwischen experimentell simuliertem Pulsdruck und intrarenalen Widerstandsindices zeigt.

5.6 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und atherosklerotische Parameter

In zahlreichen klinischen Studien wird die Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotiden als Marker der Atherosklerose verwendet. Vorangegangene Studien berichteten dabei in unterschiedlichen Patientenkollektiven über einen deutlichen Zusammenhang der IMT mit den intrarenalen Widerstandsindices: bei nierengesunden Probanden (mit arterieller Hypertonie [OKURA et al., 2004; TEDESCO et al., 2007] oder Typ 2 Diabetes [LAMACCHIA et al., 2008]) ebenso wie bei chronisch nierenkranken (HEINE et al., 2007) und nierentransplantierten Patienten (HEINE et al., 2005; SCHWENGER et al., 2006).

Ausgehend von der Idee, dass Surrogatmarker wie die Intima-Media-Dicke das Ausmaß und die klinische Relevanz der systemischen Atherosklerose weniger gut repräsentieren als klinisch manifeste Veränderungen wie das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (KHK) oder die Prävalenz anderer kardiovaskulärer Erkrankungen (CVE), erfolgte in der

vorgelegten Dissertationsschrift anstelle der Messung eines Surrogatmarkers - der IMT - die Erfassung der klinischen Parameter KHK und CVE zur Definition atherosklerotischer Gefäßerkrankungen. Zudem weist die Bestimmung der IMT als sonographisches Verfahren unweigerlich eine größere Inter- und Intraobserver-Variabilität auf als die angiographische Bestimmung von Stenosen der Koronargefäße.
Erstaunlicherweise zeigte sich keinerlei Assoziation zwischen intrarenalen Widerstandsindices und dem Vorhandensein respektive dem Schweregrad einer KHK einerseits oder dem Vorliegen prävalenter CVE andererseits.
Ein sinnvoller Vergleich dieser Studienergebnisse mit anderen Kohortenstudien ist nicht möglich, da bislang keine größere klinische Studie den Zusammenhang zwischen atherosklerotischen Gefäßveränderungen und intrarenalen Ultraschallparametern mittels invasiver Koronardiagnostik aller Probanden untersuchte.

5.7 Intrarenale Widerstandsindices (RI) und linksventrikuläre Herzfunktion

Vor dem Hintergrund der aufgeführten Zusammenhänge der intrarenalen Widerstandsindices mit Erkrankungen wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie - welche etablierte koronare Risikofaktoren sind -, sowie mit der systemischen Arteriosklerose - welche in einer Erhöhung der kardialen Nachlast mündet -, postulierten wir zusätzlich eine Assoziation der intrarenalen Widerstandsindices mit der linksventrikulären Herzfunktion. Hierzu erfassten wir drei Marker der Myokardfunktion, nämlich die Ejektionsfraktion (EF), den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) und die Serumspiegel des natriuretischen Peptides pro-BNP.
Während die Zusammenhänge zwischen Myokardfunktion und Nierenerkrankungen seit vielen Jahren im Fokus wissenschaftlicher Arbeiten stehen (RONCO et al., 2008), existieren nur wenige Untersuchungen zur Assoziation zwischen sonographisch ermittelten intrarenalen Widerstandsindices und linksventrikulären Parametern.
Zunächst konnten mehrere Studien bei Patienten mit elektrokardiographisch (SHIMIZU et al., 2001) oder echokardiographisch (TEDESCO et al., 2007) nachgewiesener linksventrikulärer Hypertrophie erhöhte Widerstandsindices feststellen. Aufgrund der Bedeutung der linksventrikulären Hypertrophie für das Auftreten einer diastolischen Myokardinsuffizienz verwundert es nicht, dass in mehreren Studien, sowohl bei normoglykämischen Hypertonie-Patienten (OGATA et al., 2003; TEDESCO et al., 2007) als auch bei Typ 2 Diabetikern

(MACISAAC et al., 2008), sonographisch bestimmte intrarenale Widerstandsindices mit der echokardiographisch bestimmten diastolischen linksventrikulären Funktion signifikant korrelierten - obschon diese Assoziation nach Korrektur für systemische Störvariablen nicht in allen Arbeiten persistierte (TEDESCO et al., 2007).
Jedoch gibt es bisher keine Untersuchungen hinsichtlich einer Assoziation der intrarenalen Widerstandsindices mit der Ejektionsfraktion (EF) oder dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP).
Bei den natriuretischen Peptiden handelt es sich um etablierte biochemische Marker der Herzinsuffizienz (YU et al. 1996). Darüber hinaus bestätigten zahlreiche Studien die Bedeutung der natriuretischen Peptide als wichtige prognostische Parameter der Mortalität bei Patienten mit akuten Thoraxschmerzen (EGGERS et al., 2008), mit dem Risiko einer koronaren Herzerkrankung (BALION et al., 2006) oder mit bereits diagnostizierter koronarer Herzerkrankung (BALION et al., 2006), bei chronisch myokardinsuffizienten Patienten (BALION et al., 2006; MASSON et al., 2006) ebenso wie bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (WALDO et al., 2008) oder mit kardiovaskulärer Erkrankung und zusätzlich chronischer Nierenerkrankung im Endstadium (SVENSSON et al., 2009).
Neben kardialen Veränderungen beeinflusst eine Nierenfunktionseinschränkung die Blutspiegel der natriuretischen Peptide (BRUCH et al., 2008; DAS et al., 2008; SUN et al., 2008; TAGORE et al., 2008; BEDNAREK-SKUBLEWSKA et al., 2010). Abgesehen von einigen wenigen kontroversen Studienergebnissen (BRUCH et al., 2008; SUN et al., 2008; TAGORE et al., 2008) wurde festgestellt, dass bei chronisch nierenkranken Menschen die natriuretischen Peptide nicht allein herzspezifische Marker sein können (HOGENHUIS et al., 2007; DHAR et al., 2009), da eine deutliche Korrelation mit der Nierenfunktion besteht (DAS et al., 2008; BEDNAREK-SKUBLEWSKA et al., 2010).
Bisher wurde in keiner bekannten Studie der Zusammenhang zwischen dem biochemischen Marker pro-BNP und den sonographisch bestimmten intrarenalen Widerstandsindices untersucht.

Die Untersuchungen unserer Studie ergaben keine Korrelation zwischen den sonographisch bestimmten intrarenalen Widerstandsindices und der EF oder dem LVEDP. Überraschenderweise erkannten wir jedoch eine hochsignifikante Korrelation zwischen den intrarenalen Widerstandsindices und dem pro-BNP.

Da unsere gesamte Kohorte aus nierengesunden Patienten (mit Serum-Kreatinin-Werten im Normbereich) bestand, kann eine Interaktion zwischen Nierenfunktion und Höhe der natriuretischen Peptide jedoch weitgehend ausgeschlossen werden.
Unter unserer Hypothese, dass die intrarenalen Widerstandsindices nicht nierenspezifisch, sondern vielmehr systemisch beeinflusst sind, lässt sich die Korrelation zwischen pro-BNP und Widerstandsindices über den Zusammenhang der intrarenalen Widerstandsindices mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit erklären, welche über eine Nachlasterhöhung zur Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie führt. Diese wiederum mündet in einer Ausschüttung der natriuretischen Peptide, bevor eine manifeste Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion auftritt, welche sich in einer verminderten Ejektionsfraktion manifestiert. Leider war es im Rahmen unserer Studie nicht möglich, die linksventrikuläre Hypertrophie unserer Patienten direkt zu erfassen.

5.8 Limitationen sonographischer Studien

Sonographische Studien unterliegen untersuchungsspezifischen Limitationen. So weisen sonographische Messungen (ungeachtet des untersuchten Organs) eine Untersucherabhängigkeit auf (GOTTLIEB et al., 1997; SCHMIDT und WENDELHAG, 1999), deren Bedeutung allerdings häufig hinter den diagnostischen Gewinn durch diese nicht-invasive Untersuchungstechnik zurücktritt (GONZALEZ et al., 2006; GOTTLIEB et al., 1997; STENSLAND-BUGGE et al., 1997). Um in der vorgelegten Dissertationsschrift solchen Interobserver-Messunterschieden vorzubeugen, wurden sämtliche sonographische Messungen durch dieselbe Person vorgenommen. Es verbleibt eine Intraobserver-Variabilität der Messungen, deren Ausmaß in der vorgelegten Arbeit nicht formal quantifiziert wurde und über welche auch in den meisten Publikationen nicht berichtet wird.
Andere Faktoren, welche die Aussagekraft der Ultraschalluntersuchung einschränken können, sind unabhängig vom Untersucher. Hierzu zählen konstitutionelle Faktoren wie eine ausgeprägte Adipositas und der Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund der Interferenz durch vorangegangene Nahrungsaufnahme. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden diese Faktoren limitiert, indem das Studiendesign einerseits Patienten mit Adipositas permagna ausschloss, andererseits aufgrund unseres Studiendesigns alle Patienten nüchtern untersucht wurden, da in direktem Anschluss an unsere Sonographie die Koronarangiographie erfolgte.

5.9 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorgelegten Dissertationsarbeit wurden erstmals in einem großen Kollektiv nierengesunder Patienten parallel arteriosklerotische und atherosklerotische Gefäßläsionen sowie sonographisch gemessene intrarenale Widerstandsindices bestimmt. Dabei zeigen sich unabhängige Assoziationen der intrarenalen Widerstandsindices mit Markern arteriosklerotischer Gefäßläsionen, nicht jedoch mit klinisch manifesten atherosklerotischen Gefäßveränderungen.

Weiterhin weist die vorgelegte Dissertationsschrift auf eine Assoziation zwischen Markern der Myokardfunktion und den intrarenalen Widerstandsindices hin. Zukünftige klinische Studien werden diese genauer erforschen müssen, um mithilfe von Vergleichswerten eine bessere Bewertung zu ermöglichen.

Die prognostische Bedeutung erhöhter Widerstandsindices bei nierengesunden Menschen kann die vorgelegte Dissertationsschrift als Querschnittsanalyse naturgemäß nicht beantworten. Allerdings erfolgt momentan eine strukturierte Nachbeobachtung der Teilnehmer unserer Kohortenstudie, um die Frage beantworten zu können, inwieweit bei nierengesunden Probanden erhöhte intrarenale Widerstandsindices nicht nur arteriosklerotische Gefäßläsionen reflektieren, sondern unabhängige Prognosefaktoren darstellen.

6 Literaturverzeichnis

1. **Akgul A, Sasak G, Basaran C, Colak T, Ozdemir FN, Haberal M** (2009): Relationship of renal resistive index and cardiovascular disease in renal transplant recipients. Transplant Proc 41(7):2835-7
2. **Alterini B, Mori F, Terzani E, Raineri M, Zuppiroli A, De Saint Pierre G, Favilli S, D'Agata A, Fazzini G** (1996): Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link. Ann Ital Med Int 11(2):107-13
3. **Amann K** (2008): Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 3(6):1599-605
4. **Balion C, Santaguida PL, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, McKelvie R, Booker L, Fagbemi J, Reichert S, Raina P** (2006): Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. Evid Rep Technol Assess (Full Rep.) (142):1-147
5. **Bednarek-Skublewska A, Zaluska W, Ksiazek A** (2010): The relationship between serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and nutritional status, and inflammation in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 73(1):14-20
6. **Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M** (2002): Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. Am J Hypertens 15(12):1101-8
7. **Bergmann IP, Böger RH, Marti E, Frey FJ, Schwedhelm E, Eisenberger U** (2009): Renal Resistance Index in renal allograft recipients: a role for ADMA. Am J Kidney Dis 54(2):327-33
8. **Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM** (2003): Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 63(5):1852-60
9. **Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Grobbee DE** (1997): Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 96(5):1432-7
10. **Böhm M, Fries R, Hennen B, Köhler H, Kolloch R, Philipp T, Radermacher J, Ritz E, Strauer BE** (2003): Indikationen zur Renovasographie und zur perkutanen transluminalen Nierenarteriendilatation: Interdisziplinäres Konsensuspapier Nierenarterienstenose. Deutsche Medizinische Wochenschrift 128:150-156

11. **Bruch C, Fischer C, Sindermann J, Stypmann J, Breithardt G, Gradaus R** (2008): Comparison of the prognostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. Am J Cardiol 102(4):469-74
12. **Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX** (1997): Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 146(6):483-94
13. **Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G** (2000): Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol 151(5):478-87
14. **Chiang Y-J, Chu S-H, Chuang C-K, Chen H-W, Chou C-C, Chen Y, Wu C-T** (2003): Resistive Index cannot predict transplant kidney function. Transplantation Proceedings 35(1):94-5
15. **Colbus SM** (2010): Marker der systemischen Atherosklerose sind gegenüber den intraparenchymatösen Widerstandsindices von Niere und Milz überlegene Prognosemarker des Transplantatüberlebens bei Nierentransplantierten. Dissertationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
16. **Das SR, Abdullah SM, Leonard D, Drazner MH, Khera A, McGuire DK, de Lemos JA** (2008): Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). Am J Cardiol 102(10):1394-8
17. **Delorme S, Debus J**: Duale Reihe: Sonographie. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2005, 2. Auflage
18. **Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, Viazzi F, Martinoli C, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R** (2005): Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. Am J Hypertens 18(7):966-71
19. **Dhar S, Pressman GS, Subramanian S, Kaul S, Gollamudi S, Bloom EJ, Figueredo VM** (2009): Natriuretic peptides and heart failure in the patient with chronic kidney disease: a review of current evidence. Postgrad Med J 85(1004):299-302

20. **Eggers KM, Dellborg M, Oldgren J, Swahn E, Venge P, Lindahi B** (2008): Risk prediction in chest pain patients by biochemical markers including estimates of renal function. Int J Cardiol 128(2):207-13
21. **Galesić K, Brkljacić B, Sabljar-Matovinović M, Morović-Vergles J, Cvitković-Kuzmić A, Bozikov V** (2000): Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. Angiology 51(8):667-75
22. **Gerhart MK, Seiler S, Grün OS, Rogacev KS, Fliser D, Heine GH** (2010): Indices of systemic atherosclerosis are superior to ultrasound resistance indices for prediction of allograft survival. Nephrol Dial Transplant 25(4):1294-300
23. **González AS, Kostine A, Gómez-Flores JR, Márquez MF, Hermosillo AG, París JV, Torres PI, Lizalde LC, Townsend SN, Cárdenas M** (2006): Non-invasive assessment of endothelial function. Intra- and inter-observer variability. Arch Cardiol Mex 76(4):397-400
24. **Gottlieb RH, Snitzer EL, Hartley DF, Fultz PJ, Rubens DJ** (1997): Interobserver and intraobserver variation in determining intrarenal parameters by Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol. 168(3):627-31
25. **Grau T**: Ultraschall in der Anästhesie und Intensivmedizin: Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln, 2. Auflage
26. **Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M** (2005): Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. Kidney Int 68(2):878-85
27. **Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M** (2007): Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal damage in chronic kidney disease? Nephrol Dial Transplant 22(1):163-70
28. **Heuten H, Goovaerts I, Ennekens G, Vrints C** (2008): Carotid artery intima-media thickness is associated with coronary artery disease. Acta Cardiol 63(3):309-13
29. **Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WRC, Olin JF, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White Jr CJ, White J, White RA** (2006): ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease [...]. Circulation 113(11):e463-654
30. **Hofer M, Reihs T**: Sono-Grundkurs. Ein Arbeitsbuch für den Einstieg. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2009, 6. Auflage

31. **Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, van Veldhuisen DJ** (2007): Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 9(8):787-94
32. **Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM** (2003): Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. Stroke 34(10):2367-72
33. **Huck K**: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie. Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005, 2. Auflage
34. **Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC** (2002): Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study. Eur Heart J 23(12):934-40
35. **Ilyas B, Dhaun N, Markie D, Stansell P, Goddard J, Newby DE, Webb DJ** (2009): Renal function is associated with arterial stiffness and predicts outcome in patients with coronary artery disease. QJM 102(3):183-91
36. **Kahraman S, Genctoy G, Cil B, Yilmaz R, Arici M, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Bakkaloglu M, Turgan C, Caglar S** (2004): Prediction of renal allograft function with early Doppler ultrasonography. Transplant Proc 36(5):1348-51
37. **Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T** (2004): Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. Stroke 35(12):2788-94
38. **Krumme B, Grotz W, Kirste G, Schollmeyer P, Rump LC** (1997): Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. J Am Soc Nephrol 8(5):813-6
39. **Krumme B** (2006): Renal Doppler sonography – update in clinical nephrology. Nephron Clin Pract 103(2):c24-8
40. **Kubale R, Stiegler H**: Farbkodierte Duplexsonographie: Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2002
41. **Lamacchia O, Nicastro V, Camarchio D, Stallone G, Gesualdo L, Cignarelli M** (2008): Waist circumference is strongly associated with renal resistive index in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. Am J Nephrol 28(1):54-8
42. **Lee HY, Oh BH** (2010): Aging and arterial stiffness. Circ J 74(11):2257-62
43. **Lin ZY, Wang LY, Yu ML, Dai CY, Chen SC, Chuang WL, Hsieh MY, Tsai JF, Chang WY** (2003): Influence of age on intrarenal resistive index measurement in normal subjects. Abdom Imaging 28(2):230-2

44. **Löcsey L, Szlanka B, Borbás B, Szabó L, Dán A, Asztalos L, Fedor R, Ménes I, Lörincz I** (2010): Arterial stiffness in chronic renal failure and after renal transplantation. Transplant Proc 42(6):2299-303
45. **London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B** (2004): Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. Clin Exp Hypertens 26(7-8):689-99
46. **Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M** (2006): Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke 37(1):87-92
47. **Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M** (2007): Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 115(4):459-67
48. **MacIsaac RJ, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Hao H, Matthews DG, Jerums G, Burrell LM, Srivastava PM** (2008): Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 7:15
49. **Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators** (2006): Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. Clin Chem 52(8):1528-38
50. **Masulli M, Mancini M, Liuzzi R, Daniele S, Mainenti PP, Vergara E, Genovese S, Salvatore M, Vaccaro O** (2008): Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 19(5):358-64
51. **Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D** (2004): Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension 43(6):1239-45
52. **Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, Tscholakoff D** (1991): Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. J Ultrasound Med 10(4):189-94
53. **Munakata M, Sakuraba J, Tayama J, Futura T, Yusa A, Nunokawa T, Yoshinaga K, Toyota T** (2005): Higher brachial-ankle pulse wave velocity is associated with more advanced carotid atherosclerosis in end-stage renal disease. Hypertens Res 28(1):9-14

54. **Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Tonolo G** (2006): Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in Type 2 Diabetes with microalbuminuria. Diabetes 55(1):234-9

55. **Ogata C, Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y** (2003): Association between left ventricular diastolic dysfunction and renal hemodynamic change in patients with treated essential hypertension. Hypertens Res 26(12):971-8

56. **Ohmori K, Emura S, Takashima T** (2000): Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. Angiology 51(1):53-60

57. **Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, Tsuruya K, Kanai H, Iwase M, Hirakata H, Iida M** (2005): Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. J Hypertens 23(10):1905-11

58. **Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J** (2004): Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 17(3):240-4

59. **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr** (1999): Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 340(1):14-22

60. **Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML** (2003): Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? Eur J Clin Invest 33(11):949-54

61. **Pape L, Mengel M, Offner G, Melter M, Ehrich JHH, Strehlau J** (2004): Renal arterial resistance index and computerized quantification of fibrosis as a combined predictive tool in chronic allograft nephropathy. Pediatr Transplant 8(6):565-70

62. **Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G** (2009): Renal Resistive Index and long-term outcome in chronic nephropathies. Radiology 252(3):888-96

63. **Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HÆ** (1997): The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 12(7):1376-80

64. **Platt JF, Rubin JM, Ellis JH** (1997): Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. Radiology 203(1):82-6

65. **Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicolella C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G** (1999): Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. Nephrol Dial Transplant 14(2):360-5

66. **Radermacher J, Ellis S, Haller H** (2002): Resistance Index and progression of renal disease. Hypertension 39(2 Pt 2):699-703

67. **Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H** (2003): The renal arterial Resistance Index and renal allograft survival. N Engl J Med 349(2):115-24

68. **Restrepo-Schäfer IK, Schwerk WB, Müller TF, Prinz H, Görg C, Arnold R** (1999): Intrarenal doppler flow analysis in patients with kidney transplantation and stable transplant function. Ultraschall Med 20(3):87-92

69. **Rogacev KS, Ulrich C, Blömer L, Hornof F, Oster K, Ziegelin M, Cremers B, Grenner Y, Geisel J, Schlitt A, Köhler H, Fliser D, Girndt M, Heine GH** (2010): Monocyte heterogeneity in obesity and subclinical atherosclerosis. Eur Heart J 31(3):369-76

70. **Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R** (2008): Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 52(19):1527-39

71. **Rose GA, M.A., D.M., M.R.C.P.** (1962): The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull Org mond Santé Bull Wld Hlth Org 27, 645-658

72. **Ross R** (1999): Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 340(2):115-26

73. **Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B** (2005): Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. J Intern Med 257(5):430-7

74. **Safar ME** (2010): Arterial aging – hemodynamic changes and therapeutic options. Nat Rev Cardiol 7(8):442-9

75. **Salonen R, Salonen JT** (1991): Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. J Intern Med 229(3):225-31

76. **Saracino A, Santarsia G, Latorraca A, Gaudiano V** (2006): Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. Nephrol Dial Transplant 21(10):2916-20

77. **Sari A, Dinc H, Zibandeh A, Telatar M, Gümele HR** (1999): Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. Invest Radiol 34(11):718-21

78. **Schmidt C, Wendelhag I** (1999): How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries. Clin Physiol 19(1):45-55

79. **Schwenger V, Keller T, Hofmann N, Hoffmann O, Sommerer C, Nahm AM, Morath C, Zeier M, Krumme B** (2006): Color Doppler Indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients. American Journal of Transplantation 6(11):2721-4

80. **Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, Nagai Y, Hashimoto H, Sakaguchi M, Handa N, Kitagawa K, Matsumoto M, Hori M** (2001): Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. Hypertens Res 24(1):13-7

81. **Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S** (2002): Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. Clin Nephrol 57(1):45-50

82. **Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O** (1997): Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromsø Study. Stroke 28(10):1972-80

83. **Sugiura T, Wada A** (2009): Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 24(9):2780-5

84. **Sun L, Sun Y, Zhao X, Chen D, Li L, Ma Y, Rong S, Mei C** (2008): Predictive role of BNP and NT-proBNP in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract 110(3):c178-84

85. **Svensson M, Gorst-Rasmussen A, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH** (2009): NT-proBNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease. Clin Nephrol 71(4):380-6

86. **Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK** (2008): Natriuretic peptides in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 3(6):1644-51

87. **Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabró R** (2007): Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. J Hum Hypertens 21(4):291-6

88. **Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, Presne C, Makdassi R, Andrejak M, Tribouilloy C, Galan P, Safar ME, Choukroun G, Massy Z** (2010): Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. J Hypertens 28(1):163-9

89. **Terry JD, Rysavy JA, Frick MP** (1992): Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. J Ultrasound Med 11(12):647-51

90. **Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, Palussiere J, Potaux L, Grenier N** (1998): Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol 171(6):1611-5

91. **Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME** (1999): Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. Radiology 213(1):258-64

92. **Ulrich C, Seibert E, Heine GH, Fliser D, Girndt M** (2010): Monocyte Angiotensin Converting Enzyme Expression may be associated with atherosclerosis rather than arteriosclerosis in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 6(3):505-11

93. **Urbina EM, Dolan LM, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Kimball TR** (2011): Relationship between elevated arterial stiffness and increased left ventricular mass in adolescents and young adults. J Pediatr 158(5):715-21

94. **Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, Cañas C, de Lama ME, Gomà M, Fulladosa X, Carrera M, Hueso M, Grinyó JM, Serón D** (2005): Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. Nephrol Dial Transplant 20(11):2511-6

95. **Waldeyer AJ**: Anatomie des Menschen. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin New York 2003, 17. Auflage

96. **Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard-Saussine S, Fareh J, Clopton P, Fitzgerald RL, Maisel AS** (2008): Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 51(19):1874-82

97. **Wang MC, Wu AB, Cheng MF, Chen JY, Ho CS, Tsai WC** (2011): Association of arterial stiffness indexes, determined from digital volume pulse measurement and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. Am J Hypertens 24(5):544-9

98. **Wykretowicz A, Gerstenberger P, Guzik O, Milewska A, Krauze T, Adamska K, Rutkowska A, Wysocki H** (2009): Arterial stiffness in relation to subclinical atherosclerosis. Eur J Clin Invest 39(1):11-6

99. **Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, Chan S, Yeung LY, Hung YT, Cockram CS, Woo KS** (1996): Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. Eur Heart J 17(11): 1694-702

100. **Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, Bean K, Touboul PJ, Ducimetière P, Benetos A** (2002): Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. J Hypertens 20(1):85-93

7 Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich über den langen Zeitraum vom ersten Tag der Vorbereitung auf die Studie bis hin zum letzten Tag der schriftlichen Ausarbeitung meiner Promotionsarbeit unterstützt haben.

Zunächst bedanke ich mich gleichermaßen bei den Leitern der Kliniken der Inneren Medizin III (Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin) und IV (Nieren- und Hochdruckkrankheiten), Herrn Professor Dr. med. M. Böhm und Herrn Professor Dr. med. D. Fliser, dafür, dass ich die Studie und letztlich meine Promotionsarbeit in Kooperation ihrer beiden Fachrichtungen durchführen durfte.

Ich danke insbesondere auch Herrn PD Gunnar H. Heine für seine unerschöpfliche Geduld und seine Bereitschaft, jederzeit für Fragen und Probleme ansprechbar zu sein. Er stand mir von Anfang an mit Rat und Tat zur Seite, ohne ihn wären die Durchführung der Studie und die Vollendung meiner Promotionsarbeit unmöglich gewesen. Gemeinsam mit Frau Dr. Sarah Seiler – auch ihr gilt mein besonderer Dank – hat er mir die notwendigen Kenntnisse für die Durchführung des Ultraschalls an den Patienten vermittelt. Seine Erfahrung und seine Ratschläge – kritisch, aber konstruktiv – waren mir eine große Hilfe.

Ich bedanke mich außerdem bei dem wissenschaftlichen Forschungsteam der Nephrologie sowie bei den Teams der nephrologischen und der kardiologischen Ambulanz, des Herzkatheterlabors, des nephrologischen Labors und der kardiologischen Stationen. Sie alle haben den reibungslosen Ablauf der Untersuchungen ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Prof. Dr. med. B. Scheller-Clever als Leiter des Herzkatheterlabors, sowie Herrn Dr. med. Bodo Cremers, der als mein Betreuer auf kardiologischem Gebiet ebenfalls sehr viel Zeit investiert und mich immer sehr gut beraten hat. Vielen Dank für die Unterstützung.

Natürlich gilt mein Dank auch allen Patienten, welche sich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden erklärt haben und sich bereitwillig vor allem der zeitaufwendigen Ultraschalluntersuchung und dem Fragebogen gestellt haben.

Zu guter Letzt danke ich im Besonderen meinen Eltern und Freunden, die mich immer wieder bestärkt und ermutigt haben, wenn es manchmal schwierig wurde. Nicht zuletzt ihnen verdanke ich es, dass ich meine Promotionsarbeit abschließen konnte.

Danke Euch allen!

8 Publikationen

Teilergebnisse der Promotionsarbeit wurden bereits im vergangenen Jahr im European Heart Journal publiziert:

Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, Steimle C, Ege P, Fehrenz M, Rogacev KS, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH (2011): The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. Eur Heart J. 2011 Nov; 32(21):2688-96. Epub 2011 Jul 6

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Steimle
Vorname:	Charlotte
Geburtsdatum:	09.02.1985
Geburtsort:	Homburg/Saar
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Konfession:	evangelisch

Schulische Ausbildung

1995-2004:	Ludwigsgymnasium Saarbrücken
16.06.2004:	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulstudium

2004-2010:	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Uniklinikum Homburg
23.11.2010:	Abschluss der Ärztlichen Prüfung
13.12.2010:	Approbation

Beruflicher Werdegang

15.03.2011:	Beschäftigungsbeginn als Assistenzärztin in der Inneren Medizin des Mutterhaus Klinikums in Trier

10 Anhang

1) Standardisierter Fragebogen zur Datenerhebung

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht ____

Untersuchungsdatum __.__.200_

Ethnizität O weiß O Asiat

O Afroamerikaner O ____

Körpergröße ohne Schuhe _____

Körpergewicht leicht bekleidet _____ O gemessen O gefragt

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

6. Wie rasch?

   O Innerhalb von 10 Minuten.

   O Nicht innerhalb von 10 Minuten *(weiter mit Frage 9)*.

7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.

   O Sternum (oberes oder mittleres Drittel)

   O Sternum (unteres Drittel)

   O Linksseitige vordere Brustwand

   O Linker Arm *(alle Angaben notieren)*

8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?

   O Ja (Notieren wo_____)

   O Nein

9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

   O Ja

   O Nein

10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Beinen?

    O Ja

    O Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*

11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

    O Ja *(falls ja, weiter mit Frage 19)*

    O Nein

12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

    O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.

    O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein *(weiter mit Frage 19)*

13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

    O Ja

    O Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*

    O Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

    O Ja

    O Nein

15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

    O Ja *(falls ja, weiter mit Frage 19)*

    O Nein

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

25. a Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

    O Ja (Details notieren)

    O Nein

    b Hatten Sie in diesem Rahmen Fieber >38,0°C?

    O Ja

    O Nein

26. Haben Sie jemals geraucht?

    O Ja

    O Nein *(weiter mit Frage 31)*

27. Rauchen Sie aktuell?

    O Ja *(weiter mit Frage 29)*

    O Nein

28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?

    _____

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

    _____

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

    _____

31. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

    O Ja

    O Nein

32. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

    O Ja

    O Nein

33. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

    O Ja

    O Nein *(weiter mit Frage 35)*

34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

    O Insulin

    O blutzuckersenkende Tabletten

    O Diät

35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einer Intensität, die Sie zum Schwitzen bringt? *(falls „0“, weiter Frage 37)*

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

_____

37. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme nüchtern?

O Ja

O Nein

38. Ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

O Ja

O Nein *(weiter mit Frage 40)*

39. Welche Nierenerkrankung ist bei Ihnen bekannt?

_____

40. Welche Lebererkrankung ist bei Ihnen bekannt?

____

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

davon ____ Gläser Bier (350 ml)

____ Gläser Weißwein (150 ml)

____ Gläser Rotwein (150 ml)

____ Gläser Spirituosen (40 ml)

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

O Ja

O Nein

43. Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

_____

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

O Ja

O Nein *(weiter mit Frage 45)*

45. Seit wann ist dieser Bluthochdruck bekannt?

O Länger als ein Jahr

O Kürzer als ein Jahr

46. Leiden Sie unter Luftnot bei körperlicher Anstrengung?

O Ja *(weiter mit Frage 47)*

O Nein *(weiter mit Frage 49)*

47. Tritt diese Luftnot bei durchschnittlichem Gehtempo auf?

O Ja, innerhalb der ersten 200 m

O Ja, aber erst nach den ersten 200 m

O Nein, nicht bei durchschnittlichem Gehtempo

48. Tritt diese Luftnot bereits in Ruhe auf?

O Ja

O Nein

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

Mit Patient O Ja Telefonnummer _____

O Nein

Mit Angehörigen O Ja Name _____

_____

O Nein Telefonnummer _____

_____

Mit Hausarzt O Ja Name _____ _____

O Nein Telefonnummer _____

_____

Nach 5 Minuten Ruhe

RR ___ / __ re, ___ / __ li

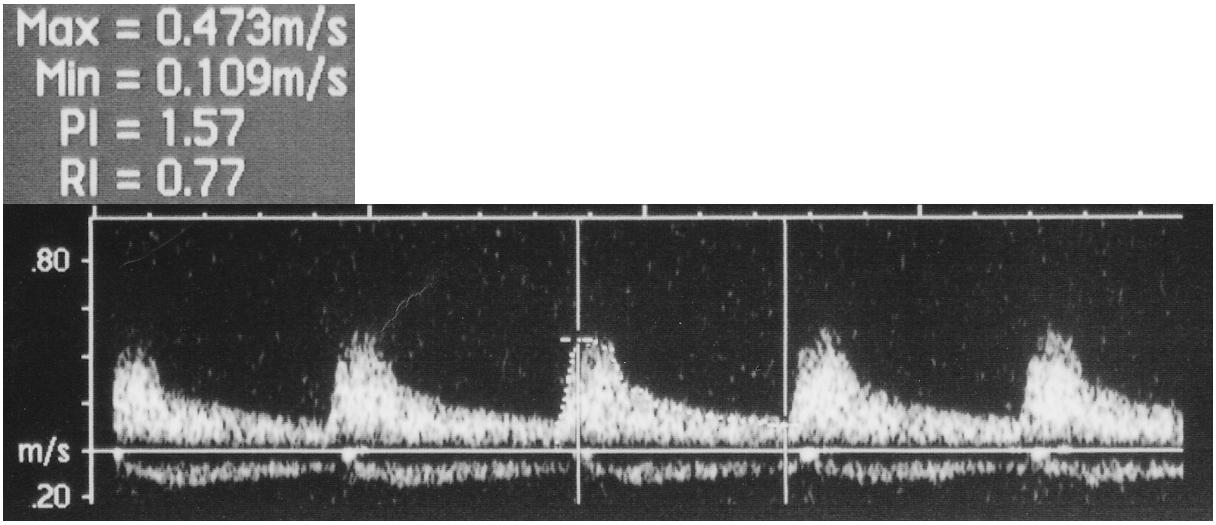
HF ___

Hüftumfang (im Stehen, Höhe Trochanter major) ___ cm

Bauchumfang (im Stehen, Inspiration; Mitte zw. unterster Rippe und Crista iliaca) ___ cm

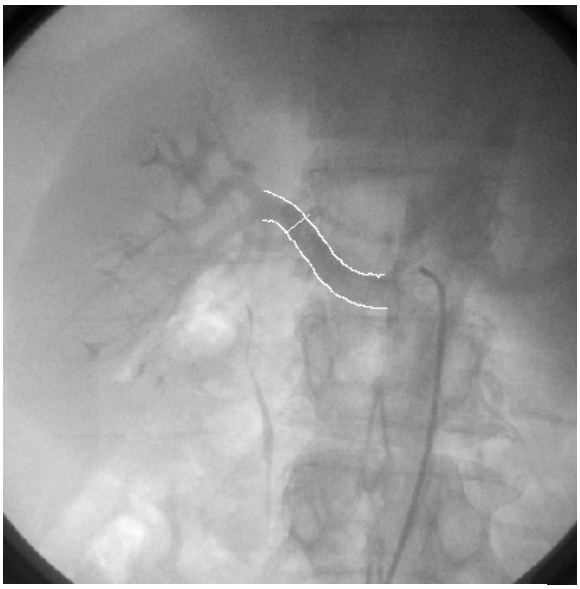
Bauchumfang (im Stehen, Exspiration) ___ cm

2) Beispiel einer duplex-sonographischen Messung



Die Abbildung zeigt eine intrarenale Dopplerflusskurve bei einem unserer Patienten. Ordinate: Flussgeschwindigkeit in m/s. Abszisse: Zeitverlauf. Markiert und errechnet sind die maximale systolische (Max) sowie die minimale enddiastolische (Min) Flussgeschwindigkeit. Aus diesen wurden die intrarenalen Widerstandsindices RI und PI berechnet.

3) Beispiel eines Standbildes aus einer Renovasographie



Length analysed segment	: 42.00	mm
Minimum diameter	: **6.15**	mm
Maximum diameter	: 8.97	mm
Mean diameter	: 7.17	mm

Die Abbildung zeigt eine Renovasographie der rechten Nierenarterie bei einem unserer Patienten. Mithilfe des CAAS II Systems wurde diese ausgemessen, um eine mögliche Stenose zu quantifizieren. Erfasst wurden dabei die Länge des gemessenen Abschnittes der Arterie (Length analysed segment), minimaler (Minimum diameter), maximaler (Maximum diameter) und mittlerer (Mean diameter) Durchmesser dieses Gefäßabschnittes. Bei Vorhandensein einer Stenose wurde diese prozentual berechnet.