

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Senninger-

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
als Erklärung für die Assoziation essentielle Hypertonie
und multipel angelegte Nierenarterien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Lütke Brintrup, Stephanie, geb. Cromme

aus Saarbrücken

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-U. Spiegel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Winde

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Senninger
Referent: Prof. Dr. med. H.-U. Spiegel
Koreferent: Prof. Dr. med. G. Winde

ZUSAMMENFASSUNG

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems als Erklärung für die Assoziation essentielle Hypertonie und multiple Nierenarterien

Stephanie Lütke Brintrup

Seit ca. 50 Jahren ist bekannt, dass multiple Nierenarterien (MNA) gehäuft mit Hypertonie einhergehen. Die Ursache hierfür blieb bisher unbekannt. Diese Studie untersucht dazu in drei Teilen folgende Aspekte: Sind Patienten mit MNA gehäuft von Stenosen betroffen? Liegen hier vermehrt Stenosen vor in Bezug auf die Anzahl der Nierengefäße? Sind die akzessorischen Gefäße öfter von Stenosen betroffen als die Hauptgefäße? Sind die Stenosen ursächlich für die Hypertonie dieser Patienten? Ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine mögliche Erklärung für die Hypertonie bei Patienten mit MNA?

Retrospektiv wurden 242 Patienten mit Nierenarterienangiographien in die Studie aufgenommen: 139 Patienten mit einfachen Nierenarterien (ENA) (male:female ratio (M:F) 1,6, Durchschnittsalter (DA) 56,5±14,4 Jahre) und 103 Patienten mit MNA (M:F 1,5, DA 54,5±16,6 Jahre). Bei 103 Patienten ohne Stenosen wurde der Blutdruck untersucht: in Gruppe 1 (M:F 1,8, DA 55,7±12,3 Jahre) befanden sich die Patienten mit ENA, in Gruppe 2 (M:F 1,8, DA 51,2±12,9 Jahre) die Patienten mit MNA. 68 Patienten mit und ohne MNA wurden zur Untersuchung des RAAS mit dem Furosemidtest in 4 Gruppen aufgeteilt: Gruppe A: 24 Normotoniker mit ENA (M:F 1,2, DA 53,2±9,7 Jahre), Gruppe B: 8 Hypertoniker mit ENA (M:F 1,0, DA 50,4±13,8 Jahre), Gruppe C: 12 Normotoniker mit MNA (M:F 3,0, DA 54,5±12,6 Jahre), Gruppe D: 24 Hypertoniker mit MNA (M:F 1,7, DA 44,9±14,0 Jahre).

Unter den 103 Patienten mit MNA fanden sich 39 Patienten mit insgesamt 48 Stenosen (37,9%), bei den Patienten mit ENA 23 Patienten mit 25 Stenosen (16,5%) ($p=0,0032$). In der Gruppe mit MNA gab es 48 Stenosen bei insgesamt 324 Gefäßen (14,8%), in der anderen Gruppe 25 Stenosen bei 277 Gefäßen (9%) ($p=0,0353$). Die akzessorischen Gefäße waren mit 16 von 118 (13,6%) nicht häufiger von Stenosen betroffen als die Hauptgefäße mit 32 von 206 (15,5%) ($p=0,7488$). Der durchschnittliche systolische Druck betrug in Gruppe 1 (ENA) 133,3±19,4 mmHg versus 146,7±18,7 mmHg in Gruppe 2 (MNA) ($p=0,0002$), der durchschnittliche diastolische Druck betrug 79,8±14,4 mmHg in Gruppe 1 versus 93,4±12,6 mmHg in Gruppe 2 ($p<0,0001$). Vor Stimulation durch Furosemid zeigte sich die Plasma-Reninaktivität, (Gruppe A 0,6±0,5, Gruppe B 0,6±0,6, Gruppe C 1,6±1,5, Gruppe D 2,1±2,5 ng Angiotensin I/ml/h (A I/ml/h)) signifikant different ($p=0,0019$). 30 Minuten nach Stimulation betrug der Wert in Gruppe A 1,7±1,3 ng A I/ml/h, in Gruppe B 2,2±1,5 ng A I/ml/h, in Gruppe C 4,1±2,4 ng A I/ml/h und in Gruppe D 4,3±3,8 ng A I/ml/h ($p=0,0021$). Weitere 30 Minuten später betrug der Wert in Gruppe A 1,7±1,4 ng A I/ml/h, in Gruppe B 2,2±1,4 ng A I/ml/h, in Gruppe C 4,0±2,3 ng A I/ml/h und in Gruppe D 4,5±4,8 ng A I/ml/h ($p=0,0054$).

Schlußfolgerungen: Patienten mit MNA sind häufiger von Nierenarterienstenosen betroffen, die akzessorischen Gefäße jedoch nicht häufiger als die Hauptgefäße. MNA per se können Ursache der Hypertonie bei diesen Patienten sein, da bei Patienten ohne Stenosen der Blutdruck in der Gruppe mit den MNA höher war als in der Gruppe der Patienten mit ENA. Die Reninwerte im peripheren Blut der Patienten mit MNA sind höher als bei Patienten mit ENA. Dies spricht für die Wahrscheinlichkeit der Hypothese, dass das Nierensegment, welches von dem zusätzlichen, meist kaliberschwächeren Gefäß versorgt wird, aufgrund von weniger Druck und Volumen (Gesetz nach Hagen-Poiseuille) mehr Renin produziert als die übrigen Segmente und damit zur Hypertonie bei diesen Patienten führt.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Assoziation von multiplen Nierenarterien mit verschiedenen Krankheiten der Nieren und mit arterieller Hypertonie	5
1.2 Hypothese zur Entstehung erhöhten Blutdrucks bei Vorliegen von multiplen Nierenarterien	9
1.3 Ziele der Arbeit	12
2 Patienten, Material und Methoden	15
2.1 Patienten	15
2.1.1 Patientengut zur Untersuchung auf Nierenarterienstenosen	15
2.1.2 Patientengut zur Untersuchung des Blutdrucks	17
2.1.3 Patientengut zur Untersuchung der peripheren Venen Plasma-Reninaktivität	19
2.2 Durchführung der Angiographie	22
2.3 Blutdruckbestimmung	23
2.4 Einschlußkriterien	24
2.5 Ausschlußkriterien	25

2.6	Untersuchung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems	26
2.6.1	Bestimmung der Plasma-Reninaktivität	26
2.6.2	Bestimmung der Plasma-Aldosteronaktivität	29
2.7	Zusätzliche Bestimmungen	29
2.8	Statistische Analysen	30
2.9	Materialien und Lösungen	31
2.9.1	Aldosteronbestimmung	31
2.9.2	Reninbestimmung	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Nierenarterienstenosen bei Patienten mit multiplen Nierenarterien	33
3.2	Untersuchung der Blutdrücke bei Patienten mit einfachen und multiplen Nierenarterien ohne Stenosen	36
3.3	Untersuchung der periphervenösen Reninaktivität	38
3.4	Bestimmung der Plasma-Aldosteronaktivität	42
3.5	Veränderungen der Renin- und Aldosteronwerte nach Gabe von 40 mg Furosemid	43
3.6	Bestimmung der Kaliumwerte	44

4 Diskussion 45

5 Zusammenfassung 57

6 Literaturverzeichnis 61

Lebenslauf 66

Anhang

Genehmigung der Ethikkommission I, II

Patientenaufklärungs- und Einwilligungsformulare III-V

1 Einleitung

In der Einteilung der arteriellen Hypertonie macht die Klasse der sekundären Hypertonie mit bekannter Ursache nur etwa 10% aus. Hierunter fallen die renale Hypertonie mit ca. 8% bei renoparenchymatösen Nierenerkrankungen, bei Nierentumoren und bei renovaskulären Erkrankungen wie z. B. Nierearterienstenosen, die endokrine Hypertonie mit ca. 1% und die Aortenisthmusstenose mit ca. 1%.

Die restlichen 90% der essentiellen Hypertonie stellen den behandelnden Arzt vor ein therapeutisches Problem, da, auch wenn der Blutdruck unter der Behandlung zurückgeht, der Ansatz der Behandlung nicht kausal erfolgen kann.

Eine 42-jährige Patientin, die 1998 in die Medizinische Klinik und Poliklinik D der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster kam, litt schon lange an Hypertonie. Ihr wurden wechselnde Medikamente verschrieben, die die Hypertonie jedoch nur unvollständig zurückgehen ließen.

Die Patientin hatte Blutdruckspitzen bis zu 158 mmHg systolisch und 108 mmHg diastolisch. Bei der zum Ausschluß einer Nierenarterienstenose als Ursache des Bluthochdrucks angefertigten Angiographie stellte sich heraus, daß die Patientin mehr als eine Nierenarterie auf jeder Seite besaß.

Ein besonders deutliches Beispiel für mehrfache Gefäßversorgung der Nieren zeigt Abbildung 1.

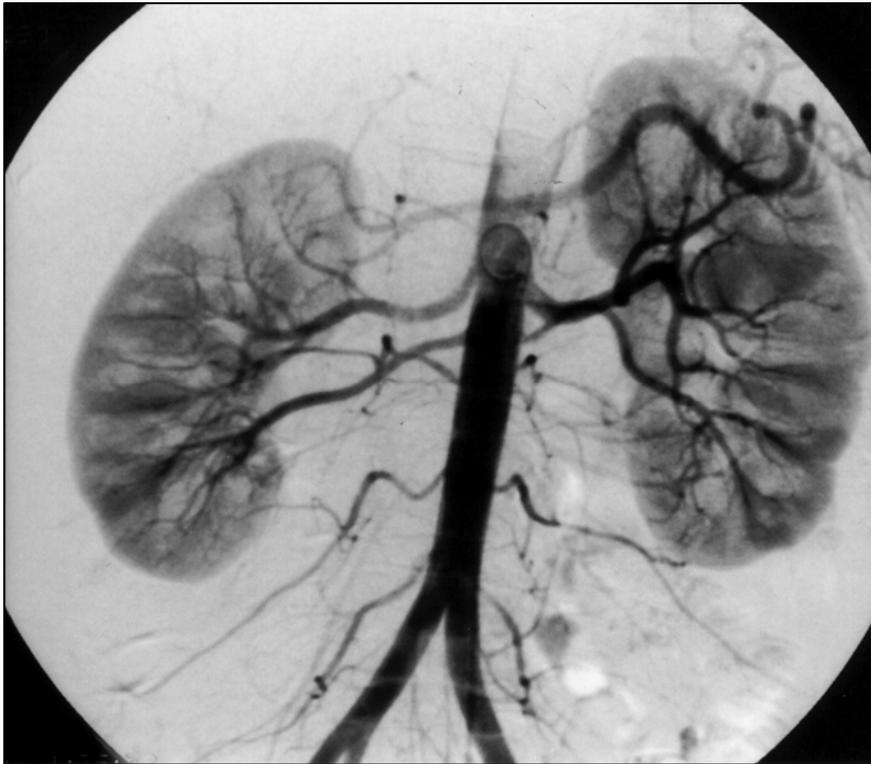


Abb. 1: Intraarterielle Digitale Subtraktionsangiographie einer Doppelsonnenversorgung der Nieren auf beiden Seiten in p.a.-Aufnahme

Diese zusätzlichen aus der Aorta entspringenden Gefäße werden akzessorisch genannt, das Phänomen selbst als „multiple Nierenarterien“ bezeichnet. Im Folgenden sollen nur die aus der Aorta entspringenden zusätzlichen Nierenarterien berücksichtigt werden.

In der Literatur kristallisiert sich eine Häufigkeit von ca. 20-30% für dieses Phänomen heraus, die Schwankung jedoch liegt zwischen 14% (43) und 47% (49) in autoptischen Untersuchungen und zwischen 20,5% (13) und 29,2% (5) in angiographischen Untersuchungen.

Die Diskrepanz der Ergebnisse in angiographischen und anatomischen Studien könnte daran liegen, daß bei Angiographien aufgrund von falscher oder zu niedriger Position des Katheters oder zu wenig Kontrastmittel die kleineren oder höhergelegenen Arterien nicht erfasst werden. Auch eine zu geringe Bildauflösung und unpräzise Projektion erschweren die Erfassung.

Ursprung und Verlauf sind bei einfachen und multiplen Nierenarterien unterschiedlich. Bei multiplen Nierenarterien liegen die Abzweigungsstellen der Nierenarterien zwischen 0,5 cm oberhalb der Abgangsstelle der A. mesenterica superior als höchstliegendem und 2 cm oberhalb der Gabelungsstelle der Aorta als tiefstliegendem Ursprungsort. Singuläre Nierenarterien entspringen meist 0-1 cm unterhalb des unteren Randes der A. mesenterica superior, ungefähr auf der Höhe des 12. Brust- bis 2. Lendenwirbels. Meist liegen die Ursprünge der beiden Nierenarterien einander gegenüber.

Die Teilung in einen ventralen und dorsalen Ast am Hilus erfolgt sowohl bei singulären als auch bei multiplen Nierenarterien in einer Entfernung von 1-6 cm von der Aorta, jedoch teilt sich bei multipler Gefäßversorgung die größere Arterie. Sollten zwei Arterien denselben Durchmesser aufweisen, so übernimmt je eine den Verlauf des ventralen oder dorsalen Gefäßes.

Auch die Kaliber der Nierengefäße unterscheiden sich bei einfacher und mehrfacher arterieller Versorgung der Nieren. Der Durchmesser der nur einzeln auftretenden Nierenarterien beträgt 7 ± 2 mm, jedoch 1-7 mm bei den multiplen Nierenarterien (36).

Nach Edsman (13), Graves (18) und Sykes (46) zweigt sich die Nierenarterie am Nierenhilus in 5-7 Segmentarterien auf, die die Segmente versorgen. Diese Segmentarterien stellen funktionelle Endarterien dar, da nach Verschluß einer solchen Segmentarterie eine segmentale Ischämie zu erkennen ist (11, 18).

Im Falle multipler Nierenarterien können diese als Polararterien zum oberen und/oder unteren Nierenpol laufen und ein oder mehrere Segmente versorgen, oder sie können als zusätzlicher Hauptstamm in den Hilus münden und sich dort wie die eigentliche Nierenarterie verzweigen.

Die akzessorischen Arterien ersetzen damit mindestens eine Segmentarterie und sind somit wie die Äste der Hauptarterie als funktionelle Endarterien zu bezeichnen.

In seltenen Fällen sind die Nierenarterien oder die zusätzlichen Gefäße keine funktionellen Endarterien. Dies ist der Fall bei dem sogenannten Renalis-Anzapf-Syndrom (2). Hier besteht über eine arterielle Verbindung Kontakt zwischen der A. renalis und dem Truncus coeliacus. Bei einer proximal zur Anastomose gelegenen Stenose des Truncus coeliacus kann dies einen schweren Hypertonus verursachen, da aufgrund des Blutabflusses aus der A. renalis oder dem zusätzlichen Gefäß die Niere minderperfundiert wird und verstärkt Renin sezerniert.

1.1 Assoziation von multiplen Nierenarterien mit verschiedenen Krankheiten der Nieren und mit arterieller Hypertonie

Multiple Nierenarterien wurden erst als harmlose Normvariante angesehen, deren Vorkommen im unausgesuchten Krankengut in der Literatur zwischen 9% und 56% schwankt (Tabelle 1), jedoch schon früh in Zusammenhang mit Entwicklungsanomalien und Krankheiten der Nieren und ihrer Gefäße gebracht.

Autor	Jahr der Publikation	Multiple Nierenarterien in %
Hellström (23)	1928	22.9
Marshall (34)	1951	56
Edsman (13)	1957	20.5
Merklin & Michels (36)	1958	25.9
Boijesen (4)	1959	23.8
Derrick & Tyson (11)	1960	22.7
Davis, Kincaid & Hunt (10)	1963	9
Düx & Thurn (12)	1964	28.5
Mlynarczyk (37)	1966	21
Fine & Keen (15)	1966	24.3
Bachmann (3)	1967	22
Poysel & Spängler (40)	1968	21.17
Kamina (26)	1975	13.1
Harrison (22)	1977	32
Bönner (5)	1978	29.2

Tab. 1: Prävalenz multipler Nierenarterien im unselektierten Krankengut (Literaturüberblick)

Young & Thompson zeigten 1903, Gérard 1905, Anitschkow 1912 und Bell 1950, dass sich die Versorgung dystopischer und/oder fusionierter Nieren vom Normalfall unterscheidet und in einer Vielzahl von Fällen diese Nieren von multiplen Nierenarterien versorgt werden. Anderson et al. fanden 1953 und Edsman 1957 bei Patienten mit Hydronephrose in 55% sowie 38% multiple Nierenarterien, Boijssen beschreibt eine Häufigkeit von 51,6% bei Hydronephrose (4).

Im Jahre 1951 beschrieben Marshall et al. erstmals die Assoziation zwischen multiplen Nierenarterien und essentieller Hypertonie (33).

In ihrer anatomischen Studie untersuchten sie 322 normo- und hypertensive Patienten.

Die Patienten wurden nach klinischen und post-mortem- Befunden in die Gruppen der Hypertoniker und Normotoniker eingeteilt. So wurden die Blutdruckwerte der Patienten aus den Krankenakten erfasst; bei der Obduktion wurden die Aorta und die Nierenarterien untersucht, das Herz gewogen und hyaline Veränderungen in den Arteriolen der Nieren gesucht. Diese und ein Herzgewicht von über 300g bei Frauen und 350g bei Männern wurden als Hinweise auf erhöhten Blutdruck festgehalten.

80% der Patienten in der Gruppe der essentiellen Hypertoniker hatten multiple Nierenarterien, während nur 56% der normotonen Patienten im Vergleichskollektiv multiple Nierenarterien aufwiesen.

In allen nachfolgenden Studien wurden zwar insgesamt geringere Häufigkeiten von multiplen Nierenarterien festgestellt, jedoch blieben die Häufigkeiten in der Gruppe der Hypertoniker relativ zu den Häufigkeiten in der Gruppe der Normotoniker, sodaß diese Assoziation nie wieder in Frage gestellt wurde. (5, 6, 7, 9, 10, 11, 17, 28, 37, 38, 41, 42).

Autor	Publikations- Jahr	Studien- Art	Patienten- zahl	hyperton in %	normoton in %
Marshall	1951	anat.	322	80	49
Derrick & Tyson	1960	anat.	110	68	32
Brown	1962	angio.	500	23	21
Robertson	1962	angio.	121	70	11
Geyer & Poutasse	1962	angio.	400	96.7	
Davis	1963	angio.	352	34.7	
Peter	1964	anat.	100	56	28
Davies & Sutton	1965	angio.	665	32.55	32.18
Robertson	1967	angio.	340	67	
Nomura	1971	angio.	211	31.1	22
Brecht & Schirmer	1974	angio.	273	16.3	9.3
Latour	1975	angio.	125	46	
Bönner	1978	angio.	394	33.1	27.3

Tab. 2: Inzidenz multipler Nierenarterien bei normotonen und hypertonen Patienten

(Literaturüberblick)

Die Häufigkeitsangaben für multiple Nierenarterien liegen hier zwischen 96,7% (17) und 16,3% (6) bei den hypertonen Patienten und bei den normotonen Patienten zwischen 49% (33) und 9,3% (6). Bei Geyer und Poutasse ist die Prozentzahl deswegen so hoch, weil er 400 Patienten untersuchte, von denen 381 hyperten waren.

Keine der Untersuchungen erbrachte ein Ergebnis, das bei normotonen Patienten eine höhere Prozentzahl an multiplen Nierenarterien als bei hypertonen Patienten zeigte.

Nomura (37) suchte 1971 eine Begründung für dieses Phänomen, indem er die Hypothese von Robertson et al. weiterverfolgte, dass multiple Nierenarterien mit renalen Anomalien oder Dysplasien assoziiert oder manche Segmente trotz multipler Gefäße minderversorgt seien. Dies wollte er über eine Untersuchung der Plasma-Reninaktivität nachweisen. Er entnahm Patienten mit einfachen und multiplen Nierenarterien selektiv Blut aus den Nierenvenen, konnte bei seiner Untersuchung jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Hypertonie bei Patienten mit multiplen Nierenarterien und einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems feststellen. Er untersuchte die Plasma-Reninaktivität allerdings in einer Gruppe von nur 10 Patienten mit multiplen Nierenarterien.

Kudo et al. (27) versuchten 1987 ebenfalls eine Erklärung mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, doch auch dies mißlang.

Sie gaben den Patienten Captopril zur Stimulation und fanden heraus, daß die Plasma-Reninaktivität bei Patienten mit multiplen Nierenarterien höher war als bei Patienten mit einfacher Versorgung der Nieren, jedoch war dies nicht statistisch signifikant.

1.2 Hypothese zur Entstehung erhöhten Blutdrucks bei Vorliegen von multiplen Nierenarterien

Robertson et al. (44) stellten 1962 in ihrer Studie folgende Überlegungen zur Erklärung der Hypertonie bei Patienten mit multiplen Nierenarterien an:

1. Das Vorliegen fehlentwickelter oder dysplastischer Nieren wurde bei manchen Formen der Hypertonie als relevant und ursächlich befunden. Multiple Nierenarterien als Ausdruck inkompletter Entwicklung der Nieren könnten demzufolge auf strukturelle Veränderungen im Nierenparenchym hinweisen, die zu arterieller Hypertonie führen.
2. Die Randzonen der Segmente in der Niere, die von verschiedenen Gefäßen versorgt werden, könnten Zonen relativer Ischämie sein und daher direkt hypertensiogen wirken.
3. Die dritte Überlegung Robertsons, die dieser Studie zugrunde liegt, soll hier näher erläutert werden:

Aus der Aorta entspringende zusätzliche Gefäße versorgen in der Niere ein oder mehrere Segmente als funktionelle Endarterien. Da diese Gefäße meist wesentlich kaliberschwächer sind als die Hauptarterien, transportieren sie im Vergleich weniger Volumen und geringeren Druck. Die von diesen Gefäßen abhängigen Segmente produzieren als Folge relativ zum übrigen Nierenparenchym mehr Renin.

Eine Erklärung ergibt sich aus dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz, das besagt, dass der Strömungswiderstand eines Gefäßes sich umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius verhält:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

R ~ Widerstand einer Röhre

η ~ Viskosität der Flüssigkeit

l ~ Länge der Röhre

r ~ Radius der Röhre

Der Widerstand über einem Gefäß, das einen nur 20% geringeren Radius als ein anderes hat, beträgt also mehr als das Doppelte des Strömungswiderstandes des größeren Gefäßes.

Der Strömungswiderstand ist definiert als

$$R = \frac{\Delta p}{I}$$

Δp ~ Druckdifferenz

I ~ Stromstärke

Die Druckdifferenz über einem Rohr ist also proportional zum Strömungswiderstand dieses Rohres. In einem Gefäß mit 20% geringerem Radius ist demnach nicht nur der Strömungswiderstand, sondern auch die Druckdifferenz relativ zur Länge des Gefäßes größer als über dem größeren Gefäß. Dieses Gefäß transportiert also überproportional weniger Volumen und Druck.

Die zusätzlichen Nierenarterien, z. B. die Polgefäße, haben oft einen geringeren Durchmesser als der Hauptstamm. Einem Nierensegment, das von einem solchen Gefäß abhängig ist, wird also weniger Blutdruck vermittelt als dem übrigen Nierenparenchym, das vom Hauptgefäß abhängig ist. Dieses Nierensegment könnte dann, falls der Niere eigene Autoregulationsmechanismus diesen Druckunterschied nicht ausgleichen kann, vermehrt Renin produzieren und so den Blutdruck erhöhen. Diese Erhöhung würde die biochemische Antwort der juxtaglomerulären Zellen des betroffenen Nierensegments darstellen (47).

Dieser Mechanismus könnte die Hypertonie bei Vorliegen multipler Nierenarterien erklären, ähnlich dem Goldblatt-Mechanismus als Erklärung der Entstehung von Bluthochdruck durch eine Nierenarterienstenose.

Für die Hypothese spricht eine Untersuchung von Györi 1952 (19), die ergab, daß die Summe der Querschnittsflächen der Nierengefäße bei einseitiger Mehrfachversorgung immer geringer ist als die Querschnittsfläche des gegenüberliegenden Gefäßes. Dies entspricht der Beobachtung am Angiographietisch, dass Kontrastmittel durch zusätzliche Gefäße oft langsamer anfluten und die Parenchymphase in den abhängigen Nierensegmenten später erreicht wird als im vom Hauptstamm abhängigen Segment (Abb. 2).

Gegen die Hypothese spricht, dass üblicherweise Arteriolen die Widerstandsgefäße darstellen, in der Hypothese jedoch über Kaliberunterschiede in Arterien diskutiert wird.



Abb. 2: Intraarterielle DS-Angiographie einer Doppelsonnenversorgung der Nieren mit langsamerer Anflutung des Kontrastmittels über das zusätzliche Gefäß

1.3 Ziele der Arbeit

Die Assoziation zwischen dem Vorliegen multipler Nierenarterien und arterieller Hypertonie ist seit längerer Zeit bekannt, dennoch werden multiple Nierenarterien immer noch als Normvariante angesehen, da keine klinischen Folgen dieser Gefäßvariante nachgewiesen wurden.

So ist der erste Ansatzpunkt dieser Arbeit, eventuelle klinische Folgen des Vorliegens multipler Nierenarterien und daraus entstehender arterieller Hypertonie festzustellen, und deren Ausmaß zu dokumentieren.

Als klinische Zeichen arterieller Hypertonie werden unter anderem Augenhintergrundsveränderungen, arteriosklerotische Veränderungen an der A. carotis oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit angesehen. Die Untersuchung der Nierenarterien auf derartige arteriosklerotische oder stenotische Veränderungen bot sich hier an, da Angiographien zur Frage der Multiplizität der Nierenarterien ausgewertet wurden.

Von Interesse sind hierbei folgende Aspekte:

1. Sind Patienten mit multiplen Nierenarterien gehäuft von Nierenarterienstenosen betroffen?
2. Wenn eine solche Häufung vorliegt, könnte dies durch die höhere Anzahl von Nierenarterien erklärt werden?
3. Sind es besonders diese akzessorischen Gefäße, die von Stenosen betroffen sind?

In einem zweiten Schritt soll die Frage geklärt werden, ob die Stenosen die arterielle Hypertonie der Patienten mit multiplen Nierenarterien hervorrufen, oder ob die arterielle Hypertonie aufgrund multipler Nierenarterien die Ursache für die Nierenarterienstenosen dieser Patienten ist. Hierzu wurden an einem Patientenkollektiv mit einfacher und multipler Gefäßversorgung der Nieren, jedoch ohne Stenosen, Blutdruckmessungen vorgenommen.

Letztendlich soll in dieser Arbeit eine mögliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems untersucht werden.

Eine Aktivierung würde auf die Richtigkeit der vorangestellten Hypothese hinweisen, so dass in Zukunft eine kausale Therapie der arteriellen Hypertonie, die auf dem

Vorliegen von multiplen Nierenarterien und einer erhöhten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems beruht, ermöglicht werden könnte.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientengut zur Untersuchung auf Nierenarterienstenosen

Retrospektiv wurden die Bilder aller 1997 im Institut für Radiologie/Röntgendiagnostik der Universität Münster angiographierten Patienten, auf denen die Nierenarterien abgebildet waren, begutachtet.

Die Indikationen für die Angiographien waren periphere arterielle Verschlusskrankheit, bevorstehende Bauchoperationen, arterielle Hypertonie zum Ausschluß einer Nierenarterienstenose, Ausschluß einer Nierentransplantatarterienstenose, Vorbereitung einer Lebendspende der Nieren und andere, seltenere. Insgesamt waren es Bilder von 303 Patienten.

Nach Ausschluß von 38 Patienten, deren Bilder aus verschiedenen Gründen für diese Studie nicht ausreichend beurteilbar waren (z. B. Angiographien der Beckenstrombahn mit Abbildung der Nierenarterien in nur einer Ebene), von 15 Patienten, deren Bilder so eingebildet waren, dass wenigstens eine Niere nicht vollständig abgebildet war und von 8 weiteren Patienten, bei denen eine Nierentransplantationsangiographie vorlag, blieb eine Gruppe von 242 Patienten.

139 (57,4%) hatten eine Normalversorgung der Nieren, 103 (42,6%) Patienten wiesen eine arterielle Mehrfachversorgung der Nieren auf.

Die Gruppe der Patienten mit singulärer Versorgung der beiden Nieren bestand aus 54 (38,8%) Frauen und 85 (61,2%) Männern mit einem Durchschnittsalter von $56,5 \pm 14,4$ Jahren, die Gruppe der Patienten mit Mehrfachversorgung der Nieren bestand aus 41 (39,8%) Frauen und 62 (60,2%) Männern mit einem Durchschnittsalter von $54,5 \pm 16,6$ Jahren (Tabelle 3).

	Einfache Versorgung	Mehrfache Versorgung
Patienten absolut (in %)	139 (57,4)	103 (42,6)
Männer absolut (in %)	85 (61,2)	62 (60,2)
Frauen absolut (in %)	54 (38,8)	41 (39,8)
Alter \pm SD in Jahren	$56,5 \pm 14,4$	$54,5 \pm 16,6$
SD = Standardabweichung		

Tab. 3: Einteilung der Patienten zur Untersuchung auf Nierenarterienstenosen nach Versorgungstyp der Nieren

Bei 47 Patienten (45,6%) fand sich eine Doppelversorgung auf der linken Seite, bei 41 Patienten (39,8) auf der rechten Seite. 13 Patienten (12,6%) hatten beidseits eine Doppelversorgung, ein Patient (0,9%) hatte bei singulärer Versorgung der Gegenseite rechts drei Gefäße, ein anderer Patient (0,9%) links (Tabelle 4).

Patientenzahl (in %)	Nierenarterien rechts	Nierenarterien links
47 (45,6)	2	1
41 (39,8)	1	2
13 (12,6)	2	2
1 (0,9)	3	1
1 (0,9)	1	3

Tab. 4: Aufschlüsselung der Mehrfachversorgung der Nieren nach Seite

Es fanden sich bei 62 Patienten insgesamt 73 Stenosen, die einen Grad von 50 % Lumeneinengung überschritten. Bei 7 Patienten lagen zwei Stenosen, bei 2 Patienten drei Stenosen vor.

2.1.2 Patientengut zur Untersuchung des Blutdrucks

Von Februar bis August 1998 wurden 103 aufeinanderfolgende Patienten, bei denen eine angiographische Darstellung der Nierengefäße erfolgte, in diese Studie eingeschlossen.

Die Indikation zur Durchführung der Angiographien bestand bei 42 Patienten (40,7%) in einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zur Erhebung eines Gefäßstatus vor eventueller interventioneller Behandlung, bei 25 Patienten (24,3%) in arterieller Hypertonie zum Ausschluß einer Nierenarterienstenose, bei 24 Patienten (23,3%) in einem hepatozellulären Carcinom zur Planung einer Leberteilresektion, bei 5 Patienten

(4,9%) zur Vorbereitung einer Nierenlebendspende in der Beurteilung des vorhandenen Gefäßstatus, bei 4 Patienten (3,9%) in anderen Erkrankungen der Eingeweidearterien und bei 3 Patienten (2,9%) in anderen Erkrankungen (Tabelle 5).

Indikation für Angiographie	Patientenzahl (in %)
pAVK	42 (40,7)
Ausschluß Nierenarterienstenose	25 (24,3)
Hepatozelluläres Carcinom	24 (23,3)
Nierenlebendspende	5 (4,9)
Erkrankungen der Eingeweidearterien	4 (3,9)
Andere	3 (2,9)

pAVK = periphere arterielle Verschußkrankheit

Tab. 5: Indikationen zur Angiographie beim Patientengut zur Blutdruckuntersuchung

Anhand der Angiographien wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt.

Gruppe 1 wurden die Patienten zugeordnet, die eine einfache Versorgung der Nieren hatten. Es waren insgesamt 53 Patienten, darunter 19 Frauen und 34 Männer. Das Durchschnittsalter betrug $55,7 \pm 12,3$ Jahre.

Gruppe 2 wurden die Patienten mit multiplen Nierenarterien zugeordnet. Es waren insgesamt 50, darunter 18 Frauen und 32 Männer. Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe $51,2 \pm 12,9$ Jahre (Tabelle 6).

	Gruppe 1	Gruppe 2
Nierenversorgung	einfach	multipl
Patientenzahl	53	50
Frauen	19	18
Männer	34	32
Durchschnittsalter ± SD in Jahren	55,7 ± 12,3	51,2 ± 12,9
SD = Standardabweichung		

Tab. 6: Einteilung des Patientenguts zur Untersuchung des Blutdrucks in zwei Gruppen

2.1.3 Patientengut zur Untersuchung der peripheren Plasmenreninaktivität

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission in Münster (siehe Anhang, I, II) wurden zwischen Januar 1998 und August 1999 68 Patienten mit Nierenangiographien in die Studie eingeschlossen.

Die Indikationen zur Durchführung der Angiographien bestanden bei 22 Patienten (32,4%) im Ausschluß einer Nierenarterienstenose bei arterieller Hypertonie, bei 13 Patienten (19,1%) in der Erhebung eines Gefäßstatus vor eventueller interventioneller Behandlung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, bei 13 Patienten (19,1%) in der Erhebung eines Gefäßstatus zum Ausschluß von Gefäßinfiltrationen bei Lebertumoren oder -metastasen, bei weiteren 3 Patienten (4,4%) in anderen Lebererkrankungen, bei 6 Patienten (8,8%) in der Beurteilung des vorhandenen

Gefäßstatus zur Vorbereitung einer Nierenlebendspende, bei zwei Patienten (2,9%) in einem Pancreascarcinom, bei einem Patienten mit Hepatitis C (1,5%) in einer bevorstehenden Lebertransplantation, bei einem Patienten (1,5%) zur Abklärung eines beidseitigen Iliacaaneurysmas, bei einem Patienten (1,5%) in einem Nierencarcinom, bei einem Patienten (1,5%) im Verdacht auf Mesenterialeinengung, bei einem Patienten (1,5%) in einer Arteriitis, bei einem Patienten (1,5%) in einer Verlaufskontrolle nach operativ behobener Harnröhrenstriktur, bei einem Patienten (1,5%) in koronarer Herzkrankheit und bei einem Patienten (1,5%) in einem Angiosarkom der A. iliaca.

Indikation zur Angiographie	Patientenzahl (in %)
Ausschluß Nierenarterienstenose	22 (32,4)
pAVK	13 (19,1)
Gefäßstatus bei Lebertumoren/-metastasen	13 (19,1)
andere Lebererkrankungen	3 (4,4)
Nierenlebendspende	6 (8,8)
Pancreascarcinom	2 (2,9)
Lebertransplantation	1 (1,5)
Iliacaaneurysma bds.	1 (1,5)
Nierencarcinom	1 (1,5)
V. a. Mesenterialstenose	1 (1,5)
Arteriitis	1 (1,5)
Verlaufskontrolle nach Harnröhrenstriktur-OP	1 (1,5)
KHK	1 (1,5)
Angiosarkom der A. iliaca	1 (1,5)
KHK = koronare Herzkrankheit	

Tab. 7: Indikationen zur Angiographie beim Patientengut zur Untersuchung der peripherenösen Plasma-Reninaktivität

Anhand der Angiographien und der Blutdruckmessungen wurden diese Patienten in vier Gruppen unterteilt, um eine mögliche unterschiedliche Plasma-Reninaktivität genau einer dieser Patientengruppen zuordnen zu können.

- **Gruppe A** enthält insgesamt 24 normotone Patienten mit einfacher arterieller Versorgung der Nieren, darunter 11 Frauen und 13 Männer mit einem Durchschnittsalter von $53,2 \pm 9,7$ Jahren.
- **Gruppe B** enthält 8 hypertone Patienten mit einfacher arterieller Versorgung der Nieren, darunter 4 Frauen und 4 Männer mit einem Durchschnittsalter von $50,4 \pm 13,8$ Jahren.
- **Gruppe C** enthält 12 normotone Patienten mit multipler arterieller Versorgung der Nieren, darunter 3 Frauen und 9 Männer mit einem Durchschnittsalter von $54,5 \pm 12,6$ Jahren.
- **Gruppe D** mit enthält 24 hypertone Patienten mit multipler arterieller Versorgung der Nieren, darunter 9 Frauen und 15 Männer mit einem Durchschnittsalter von $44,9 \pm 14,0$ Jahren.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Blutdruck	normoton	hyperton	normoton	hyperton
Nierenversorgung	einfach	einfach	multipl	multipl
Patienten insgesamt	24	8	12	24
Frauen	11	4	3	9
Männer	13	4	9	15
Alter \pm SD in Jahren	$53,2 \pm 9,7$	$50,4 \pm 13,8$	$54,5 \pm 12,6$	$44,9 \pm 14,0$

Tab. 8: Gruppeneinteilung der 68 Patienten zur Untersuchung der peripheren Plasma-Reninaktivität nach Blutdruck und Nierenversorgung

2.2 Durchführung der Angiographie

Die Angiographien wurden meist als intraarterielle digitale Subtraktionsangiographien durchgeführt, sonst als intravenöse digitale Subtraktions- oder MR-Angiographien. Das übliche Vorgehen bestand in der Platzierung eines 4 French Pigtail Katheters (Intgris 4000, Philips, Niederlande) in der A. femoralis und automatischer Injektion eines Kontrastmittels, das 300 mg Iod/ml (20 ml, 12 ml/sec, 300 mg Iod/ml) enthielt. Waren die Projektionen der erhaltenen Übersichtsbilder für den Zweck der Untersuchung nicht ausreichend, wurden zusätzlich durch einen 5 French Pigtail Katheter Injektionen per Hand durchgeführt (5 bis 10 ml) und Bilder in zusätzlichen Projektionen angefertigt (right anterior oblique, left anterior oblique und posterior-anterior).

Die Angiographiebilder wurden von einem Facharzt für Radiologie beurteilt.

Die Kriterien einer Nierenarterie oder akzessorischen Nierenarterie waren:

1. Ursprung direkt aus der Aorta
2. Typische Aufzweigung in der Niere
3. Einhaltung der Organgrenzen

Eine frühe Abzweigung aus dem Hauptstamm wurde nicht als zusätzliches Gefäß gewertet.

Der Verlauf der Äste der A. mesenterica superior mußte sich in wenigstens zwei Projektionen vom untersuchten Gefäß unterscheiden, um Überlappungen und Verwechslungen zu vermeiden.

Zur Klassifikation einer Einengung als Stenose wurde, um wahrscheinlich hämodynamisch relevante von möglicherweise bedeutungslosen Einengungen zu

trennen, eine strenge Einteilung gewählt (44). Es wurden lediglich Einengungen von 50% oder mehr als Stenosen berücksichtigt. Hierzu wurden auf den Bildern die engste Stelle und auf demselben Bild prästenotisch eine normale Stelle an dem stenosierten Gefäß aufgesucht, um anhand der Subtraktion der gemessenen Lumenweite an der Engstelle von der prästenotisch gemessenen Lumenweite den Stenosegrad abzuschätzen.

Hatte ein Gefäß in seinem Verlauf mehrere Einengungen von über 50%, so wurde nur eine gewertet.

2.3 Blutdruckbestimmung

Alle Messungen wurden mit demselben Instrument der Firma Erka Co., Bad Tölz, mit einer standardisierten 13 x 55 cm messenden Manschette und einer Meßgenauigkeit von 2 mmHg vorgenommen.

Um möglichst verlässliche Blutdruckwerte zu erhalten, wurde nach den Richtlinien der WHO und International Society of Hypertension (1) vorgegangen, ebenso bei der Definition der erhaltenen Werte als normo- oder hyperten.

Bei jedem Patienten wurde zu drei Zeitpunkten der Blutdruck gemessen.

Als Normotonie wurden Werte von <140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch definiert.

Der Begriff der Hypertonie wird in den Richtlinien unterteilt in:

- milde Hypertonie mit systolischen Werten von 140-180 mmHg und/oder diastolischen Werten von 90-105 mmHg

- Borderline-Hypertonie mit systolischen Werten von 140-160 mmHg und/oder diastolischen Werten zwischen 90-95 mmHg als Untergruppe der milden Hypertonie
- moderate und schwere Hypertonie mit systolischen Werten von ≥ 180 mmHg und/oder diastolischen Werten von ≥ 105 mmHg.

In dieser Studie wurden systolische Werte ab 160 mmHg und diastolische Werte ab 95 mmHg der Hypertonie zugeordnet.

2.4 Einflußkriterien

Einschlusskriterien waren:

- die schriftliche Zustimmung des Patienten bezüglich seines Einschlusses in diese Studie nach einer ausführlichen Aufklärung am Vortag (siehe Anhang, II, III)
- Patienten zwischen 18 und 75 Jahren
- das Vorliegen einer Nierenarterienangiographie in mehr als einer Ebene

2.5 Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien waren:

- Niereninsuffizienz

Als Anzeichen für Niereninsuffizienz wurde ein Serum-Kreatinin von >1.2 mg/dl festgesetzt.

- Nierenarterienstenose

Bei allen Patienten lag eine Darstellung der Nierenarterien in mindestens zwei Projektionen vor. Patienten, bei denen eine exzentrische oder konzentrische Einengung der Nierenarterie von $>30\%$ dargestellt wurde, nahmen nicht an dieser Studie teil.

- Conn-Syndrom

Ein Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus ist wahrscheinlich bei einer Renin/Aldosteron-Ratio >30 , ausgedrückt in ng/ml/h und pg/ml (34). Patienten, auf die dies zutraf, wurden ausgeschlossen.

- Phäochromozytom

In den Fällen, in denen es aufgrund einer arteriellen Hypertonie notwendig erschien, wurden die Katecholamine im 24h-Sammelurin bestimmt.

- Cushing-Syndrom

Es wurde der äußere Aspekt des Patienten begutachtet.

- Harnabflußstörung

- Alter des Patienten

Patienten jünger als 18 oder älter als 75 Jahre

- Allergie

Patienten mit einer Allergie auf Furosemid

- Serum-Kalium

Ein Serum-Kalium $< 3,5$ mmol/dl würde bei Furosemidgabe weiter erniedrigt und den Patienten gefährden.

- Diabetes

Patienten mit Diabetes

- Antibiotika

Patienten mit Antibiotika-Einnahme

- Blutdruckmedikation

Patienten, die weniger als 2 Wochen vor ihrem Einschluß in diese Studie Diuretika, ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorantagonisten eingenommen hatten, wurden ausgeschlossen.

2.6 Untersuchung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems

2.6.1 Bestimmung der Plasma-Reninaktivität

Zur Untersuchung der peripheren Plasma-Reninaktivität wurde die Bestimmungsmethode nach Kaplan et al. (26) angewendet.

Diese Bestimmungsmethode gilt als sicher, einfach, schnell und verlässlich, um die im peripheren Blut schwierig zu messende Plasma-Reninaktivität zu untersuchen. Die Plasma-Reninaktivität wird durch Gabe von 40 mg Furosemid erhöht und so meßbar

gemacht. Der Furosemid-Test ist länger erprobt als der Captopril-Test und bedeutet im Gegensatz zu diesem kein Risiko für Patienten mit Nierenarterienstenose.

In leichter Abwandlung wurde er wie folgt angewendet:

Nach zehnmütigem Sitzen wurde dem Patienten vor der intravenösen Gabe von 40 mg Furosemid der Blutdruck gemessen sowie eine Blutprobe entnommen, bei der zur Bestimmung der Plasma-Reninaktivität 10 ml Plasma gewonnen wurden (t 1). Die Patienten wurden aufgefordert, umherzugehen. Nach 30 (t 2) und 60 (t 3) Minuten wurde jeweils nach der Blutdruckmessung wieder in derselben Weise eine Blutabnahme vorgenommen. Das Blut wurde sofort auf Eis gelagert und im Labor 10 Minuten bei 0°C und 3000 g zentrifugiert, 1 ml in ein vorbereitetes 12 x 75 mm messendes Röhrchen der Firma Saerstedt gefüllt und bei -85°C bis zur Bestimmung aufbewahrt.

Zur Bestimmung der Plasma-Reninaktivität wurde ein Radioimmunoassay der Firma Diasorin (Düsseldorf) verwendet, der auf dem von Haber (20) vorgeschlagenen Prinzip der Reninmessung beruht. Hierzu wurde zunächst das aufgetaute Plasma in ein unbeschichtetes Röhrchen überführt und 10 µl Phenylmethylsulphonylfluorid hinzugefügt, um Proteasen zu hemmen. Sodann wurden 100 µl des Maleatbuffers hinzugefügt, um den pH-Wert der Lösung auf 6 einzustellen. Je 500 µl dieser Lösung wurden in ein chilled tube überführt und je bei 4°C und 37°C 90 Minuten inkubiert, um Angiotensin I generieren zu lassen und dann das schon in der Probe vorhandene Angiotensin als Hintergrund vom Meßwert abzuziehen.

Alle vorhandenen Proben und Reagentien wurden in einem Eisbad gekühlt, während die Marker-Puffer-Reagenz langsam auf Raumtemperatur angewärmt wurde.

Zehn GammaCoat Röhren wurden für jede Probe doppelt beschriftet (insgesamt 20 Röhren) und wie folgt befüllt:

Ein Röhren-Doppel mit 100 µl Marker-Puffer-Lösung, ein Röhren-Doppel mit 100 µl Angiotensin-I-Blank-Lösung (0 ng/ml), insgesamt 5 Röhren-Doppel mit verschiedenen Angiotensin-Standard-Lösungen (mit Konzentrationen von 0,2 ng/ml, 0,8 ng/ml, 3,0 ng/ml, 10,0 ng/ml und 50,0 ng/ml Angiotensin-I), 2 Röhren-Doppel mit Renin-Aktivitäts-Kontrolllösung, davon je ein Doppel für die Produktion von Angiotensin bei 37°C und 4°C und 2 Röhren-Doppel mit der Patientenprobe, auch hiervon je ein Doppel für die Angiotensinproduktion bei 37°C und 4°C.

Sofort wurde zu allen Röhren 1,0 ml Marker-Puffer gegeben und alle Röhren wurden für 3 Stunden bei Raumtemperatur (20°C-27°C) inkubiert. Nach dieser Zeitspanne wurde aus allen Röhren der Flüssigkeitsüberschuß abgesaugt oder dekantiert. In einem Gammazähler wurden die Proben eine Minute lang gemessen, das Fenster mußte auf ¹²⁵Iod eingestellt sein.

Anhand der Angiotensin-I-Messungen wurden die Werte für die Renin-Aktivität errechnet.

Für die Proben wurden jeweils Doppelwerte bestimmt. Patienten mit Reninwerten, die bei der ersten Messung vom laborinternen Referenzwert mehr als ein Intervall von 3σ nach oben oder unten abwichen, wurden ausgeschlossen.

2.6.2 Bestimmung der Plasma-Aldosteronaktivität

Aldosteron wurde nach der Methode von Vetter et al. (48) mit geringen Modifikationen nach Vetter bestimmt.

Zuerst wurde eine Extraktion des Aldosterons aus dem Plasma durch Dichlormethan vorgenommen. Dies wurde dann eingedämpft und der Rückstand in Phosphatpuffer aufgelöst. Die weiteren Bestimmungen fanden durch einen Radioimmunoassay mit den von Vetter entwickelten Antisera statt (48).

2.7 Zusätzliche Bestimmungen

Die vermutete Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie der Patienten mit multiplen Nierenarterien sollte als Folge das Serum-Kalium senken.

Daher wurde bei allen Patienten das Serum-Kalium bestimmt, um die Vermutung zu prüfen.

2.8 Statistische Analysen

Statistische Auswertungen wurden mit dem Graph Pad Prism Programm durchgeführt (Graph Pad Software Inc., San Diego, California, USA).

Es wurden folgende Tests benutzt:

Zur statistischen Analyse der gewonnenen Daten der Nierenarterienstenosenuntersuchungen wurde der Fisher's Exact Test genutzt.

Zur statistischen Analyse der Blutdruckdifferenzen zwischen den beiden Patientengruppen 1 und 2 wurde der Mann-Whitney (Milton) U – Test verwendet.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde zur statistischen Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen A-D in Bezug auf die peripheren Renin-, Aldosteron- und Kaliumwerte verwendet.

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Als signifikant werden Werte $p < 0.05$ angesehen.

2.9 Materialien und Lösungen

Blutdruckmanschette 13x55cm	Bad Tölz
Röhrchen: 12 mm Durchmesser	Saerstedt
Röhrchen: 5 mm Durchmesser	Saerstedt
Furosemid	Lasix, Höchst

2.9.1 Aldosteronbestimmung

Labor Prof. Vetter, Bonn

Lösungen:

Antisera: Serum 1 und 2 (nach Vetter (48))

Methylene Chloride	Merck
[1,2- ³ H]aldosterone (500 mCi/mmol)	New England Nuclear Corp.
D-aldosterone	Ciba
Lysozyme	Sigma
Dextran-coated charcoal:	
2,5 g Charcoal	Norit A, Sigma
0,25 g Dextran	Dextran 70, Pharmacia
100 ml phosphate buffer (0,15 M NaCl, 0,01 M K ₂ HPO ₄ ; pH 7,4)	

2.9.2 Reninbestimmung

¹²⁵I RIA Kit GammaCoat/Inestar

Inestar Corporation

1990 Industrial Blvd.

P.O. Box 285

Stillwater, MN 55082-0285 USA

Catalog No./REF.: CA-1533, CA-1553

Lösungen:

[¹²⁵I] Angiotensin I Tracer (1 µCi tracer (< 1 µg/ml Angiotensin I) in 5 ml of phosphate buffered saline with bovine serum albumin)

Rabbit Anti-Angiotensin I Serum Coated Tubes (titer < 1 µg/tube)

Angiotensin Assay Buffer Concentrate

Angiotensin Maleate Buffer

Angiotensin Phenylmethylsulfonyl Fluoride

Renin Activity Control

Angiotensin I Blank

Angiotensin I Standards

Phosphate Generation Buffer

3 Ergebnisse

3.1 Nierenarterienstenosen bei Patienten mit multiplen Nierenarterien

Patienten mit multiplen Nierenarterien sind gehäuft von Nierenarterienstenosen betroffen.

Unter den 103 Patienten mit arterieller Mehrfachversorgung fanden sich 39 Patienten mit insgesamt 48 Stenosen. Fünf Patienten hatten Stenosen an zwei Nierengefäßen, zwei Patienten an drei Nierengefäßen. Es waren 15 Stenosen am Hauptstamm rechts, 16 am Hauptstamm links, 5 an einem akzessorischen Gefäß rechts und 11 Stenosen an einem akzessorischen Gefäß links. Eine Stenose davon war eine Segmentarterienstenose. Bei einem der 103 Patienten lag zusätzlich ein Aneurysma einer Nierenarterie vor.

Unter den 139 Patienten mit einfacher Versorgung der Nieren befanden sich 23 Patienten mit insgesamt 25 Stenosen. Zwei dieser Patienten hatten also eine beiderseitige Nierenarterienstenose. Unter den 25 Stenosen war eine Segmentarterienstenose. Auch in dieser Gruppe fand sich ein Patient mit einem Aneurysma einer Nierenarterie (Tabelle 9).

	einfache Nierenarterien	multiple Nierenarterien
Patientenzahl insgesamt	139	103
Patienten mit Stenosen	23	39
Stenosen insgesamt	25	48
Patienten mit Stenosen		
an 2 Gefäßen	2	5
Patienten mit Stenosen		
an 3 Gefäßen	0	2
Stenosen am		
- Hauptstamm rechts	14	15
- Hauptstamm links	11	16
- akz. Gefäß rechts	0	5
- akz. Gefäß links	0	11
Segmentarterienstenose	1	1
akz. = akzessorisch		

Tab. 9: Nierenarterienstenosen bei Patienten mit einfach und multipel angelegten Nierenarterien

Bei Patienten mit Mehrfachversorgung kamen Nierenarterienstenosen mit 37,9% (39/103) also häufiger vor als bei Patienten mit einfacher Versorgung der Nieren mit 16,5% (23/139). Die Durchführung von Fisher`s Exact Test ergab dafür ein $p= 0,0032$. Damit ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hoch signifikant.

Die Häufigkeit der Nierenarterienstenosen bezogen auf die Anzahl der Gefäße sah folgendermaßen aus:

In der Gruppe der 139 Patienten ohne Mehrfachversorgung befand sich ein Patient mit nur einer Niere. In dieser Gruppe befanden sich also 277 Nierenarterien. In der Gruppe

der 103 Patienten mit Mehrfachversorgung der Nieren befanden sich 324 Nierenarterien (88 Patienten mit einseitiger Verdopplung [264 Gefäße], 13 Patienten mit beidseitiger Verdopplung [52 Gefäße] und jeweils ein Patient mit einseitiger Dreifachbildung [8 Gefäße]).

Bezogen auf die Anzahl der Gefäße war die Zahl der Nierenarterienstenosen in der Gruppe der Patienten mit Mehrfachversorgung also ebenfalls mit 14,8% (48/324 Gefäßen) höher als in der Gruppe Patienten mit einfacher Versorgung mit 9% (25/277 Gefäßen). Die Durchführung des Fisher`s Exact Test ergab hier ein $p= 0,0353$. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist damit statistisch ebenfalls signifikant.

Die akzessorischen Nierengefäße sind nicht häufiger von Nierenarterienstenosen betroffen als die Hauptgefäße.

In der Gruppe der 103 Patienten mit Mehrfachversorgung fanden sich insgesamt 16 Stenosen an 118 akzessorischen Gefäßen (13,6%) und 32 Stenosen an 206 Hauptstammgefäßen (15,5%). Damit waren Stenosen an akzessorischen Gefäßen beinahe genauso häufig wie Stenosen am Hauptstamm. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,7488$).

3.2 Untersuchung der Blutdrücke bei Patienten mit einfachen und multiplen Nierenarterien ohne Stenosen

In Gruppe 1 befanden sich die Patienten mit einfacher arterieller Versorgung der Nieren, in Gruppe 2 die Patienten mit multiplen Nierenarterien.

Der systolische Blutdruck in Gruppe 1 war bei der ersten Messung $131,8 \pm 19,6$ mmHg versus $143,6 \pm 16,9$ mmHg in Gruppe 2 ($p = 0,0004$). Der diastolische Blutdruck war $79,6 \pm 12,7$ mmHg in Gruppe 1 versus $91,4 \pm 14,3$ mmHg in Gruppe 2 ($p < 0,0001$).

Bei der zweiten Visite betrug der systolische Blutdruck in Gruppe 1 $133,9 \pm 19,7$ mmHg versus $149,4 \pm 19,8$ mmHg in Gruppe 2 ($p < 0,0001$). Der diastolische Blutdruck lag bei $80,0 \pm 17,1$ mmHg in Gruppe 1 versus $94,4 \pm 11,8$ mmHg in Gruppe 2 ($p < 0,0001$).

Bei der dritten Messung betrug der systolische Blutdruck in Gruppe 1 $134,2 \pm 19,1$ mmHg versus $147,2 \pm 19,4$ mmHg in Gruppe 2 ($p = 0,0002$), der diastolische Blutdruck betrug $80,0 \pm 13,3$ mmHg in Gruppe 1 versus $94,0 \pm 11,4$ mmHg in Gruppe 2 ($p < 0,0001$).

Der durchschnittliche systolische Druck aller drei Messungen betrug in Gruppe 1 $133,3 \pm 19,4$ mmHg versus $146,7 \pm 18,7$ mmHg in Gruppe 2 ($p = 0,0002$), der durchschnittliche diastolische Druck betrug $79,8 \pm 14,4$ mmHg in Gruppe 1 versus $93,4 \pm 12,6$ mmHg in Gruppe 2 ($p < 0,0001$).

Tabelle 10 zeigt über diese Ergebnisse hinaus noch die zugehörigen Mittelwerte und Mediane.

	Gruppe 1			Gruppe 2		
	Einfache Nierenarterien			Multiple Nierenarterien		
	MW	Std. dev.	Median	MW	Std. dev.	Median
Systole t 1, mmHg	131.8	19.6	132	143.6	16.9	142
Diastole t 1, mmHg	79.6	12.7	80	91.4	14.3	94
Systole t 2, mmHg	133.9	19.7	130	149.4	19.8	148
Diastole t 2, mmHg	80	17.1	80	94.4	11.8	94
Systole t 3, mmHg	134.2	19.1	136	147.2	19.4	147
Diastole t 3, mmHg	80	13.3	80	94	11.4	95
Durchschnittl. Systole, mmHg	133.3	19.4	132	146.7	18.7	146
Durchschnittl. Diastole, mmHg	79.8	14.4	80	93.4	12.6	94

MW = Mittelwert; Std. dev. = Standardabweichung; t1-3 = Zeitpunkt 1-3;

Tab. 10: Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der Blutdruckwerte in Gruppe 1 und 2

Diese Ergebnisse zeigen die statistisch signifikante Blutdruckdifferenz in den beiden Gruppen. Durchschnittlich ergab sich in der Gruppe der Patienten mit einfacher Gefäßversorgung ein systolischer Blutdruck von $133,3 \pm 19,4$ mmHg, in der Gruppe der Patienten mit multiplen Nierenarterien ein systolischer Blutdruck von $146,7 \pm 18,7$ mmHg. Für die Diastole ergab sich in der Gruppe der Patienten mit Einfachversorgung der Nieren ein Durchschnittswert von $79,8 \pm 14,4$ mmHg, in der Gruppe der Patienten mit multiplen Nierenarterien ein Durchschnittswert von $93,4 \pm 12,6$ mmHg.

Damit ergibt sich für die Systole ein Unterschied von durchschnittlich 13,4 mmHg und für die Diastole ein Unterschied von 13,6 mmHg zwischen der Gruppe der Patienten mit und der Gruppe der Patienten ohne multiple Nierenarterien (Tabelle 10).

3.3 Untersuchung der periphervenösen Plasma-Reninaktivität

Die Gruppeneinteilung war wie folgt:

Gruppe A: Normotone Patienten mit einfacher arterieller Versorgung der Nieren

Gruppe B: Hypertone Patienten mit einfacher arterieller Versorgung der Nieren

Gruppe C: Normotone Patienten mit multipler arterieller Versorgung der Nieren

Gruppe D: Hypertone Patienten mit multipler arterieller Versorgung der Nieren

Die Verteilung der zusätzlichen Nierengefäße nach Zahl, Lokalisation und Patientenanzahl mit dieser Variante ist in Tabelle 11 aufgeführt.

Patientenzahl	Nierenarterien rechts	Nierenarterien links
14	1	2
1	1	4
11	2	1
5	2	2
1	2	3
2	3	1
2	3	2

Tab. 11: Verteilung der zusätzlichen Nierengefäße bei den Patienten in Gruppe C und D

Auch hier wurden bei jedem Patienten drei Blutdruckmessungen vorgenommen, die durchschnittlichen Blutdruckwerte dieser Messungen (t 1-3) betragen in Gruppe A $128,1 \pm 14,6 / 79,2 \pm 9,1$ mmHg, in Gruppe B $159,2 \pm 18,2 / 101,8 \pm 10,6$ mmHg, in Gruppe C $138,1 \pm 13,3 / 87,1 \pm 8,4$ mmHg und in Gruppe D $154,6 \pm 22,0 / 100,7 \pm 9,8$ mmHg.

Das Renin betrug bei der ersten Visite in Gruppe A $0,6 \pm 0,5$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe B $0,6 \pm 0,6$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe C $1,6 \pm 1,5$ ng Angiotensin I/ml/h und in Gruppe D $2,1 \pm 2,6$ ng Angiotensin I/ml/h ($p=0,0019$).

Bei der zweiten Visite nach 30 Minuten betrug das Renin in Gruppe A $1,7 \pm 1,3$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe B $2,2 \pm 1,5$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe C $4,1 \pm 2,4$ ng Angiotensin I/ml/h und in Gruppe D $4,3 \pm 3,8$ ng Angiotensin I/ml/h ($p=0,0021$). Die dritte Messung nach 60 Minuten ergab Reninwerte in Gruppe A von $1,7 \pm 1,4$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe B von $2,2 \pm 1,4$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe C von

4,0 ± 2,3 ng Angiotensin I/ml/h und in Gruppe D von 4,5 ± 4,8 ng Angiotensin I/ml/h (p=0,0054).

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 und den Abbildungen 3-5 verdeutlicht.

Gruppe	0 min (t 1)	30 min (t 2)	60 min (t 3)
A	0,6 ± 0,5	1,7 ± 1,3	1,7 ± 1,4
B	0,6 ± 0,6	2,2 ± 1,5	2,2 ± 1,4
C	1,6 ± 1,5	4,1 ± 2,4	4,0 ± 2,3
D	2,1 ± 2,5	4,3 ± 3,8	4,5 ± 4,8
p	0,0019	0,0021	0,0054

Tab. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reninwerte (in ng Angiotensin I/ml/h) vor, 30 und 60 Minuten nach Furosemidgabe (t 1-3) sowie statistische Signifikanz (p) der Unterschiede zwischen den vier Gruppen

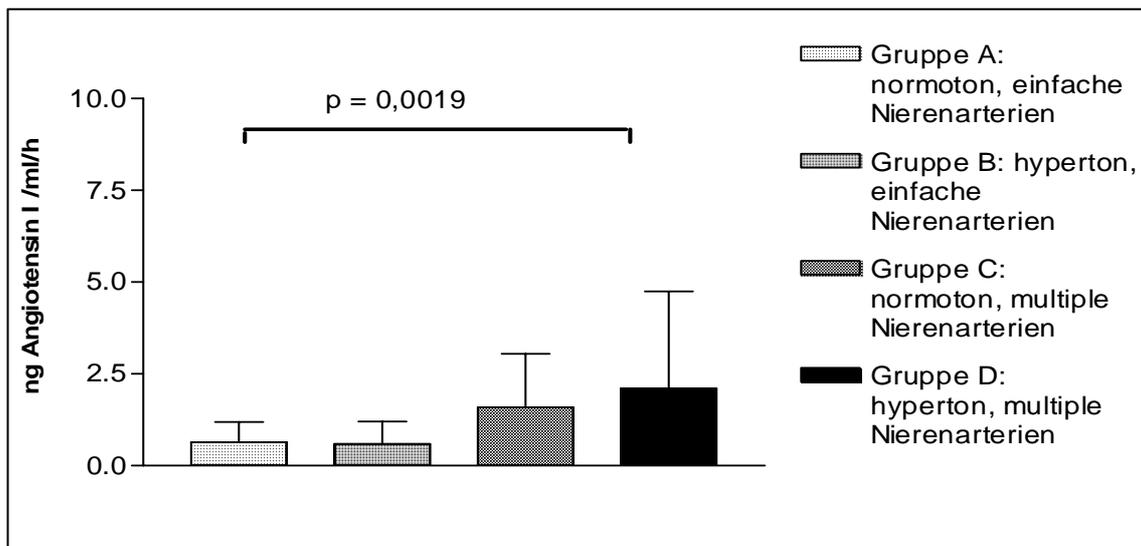


Abb. 3: Plasmareninaktivität in ng Angiotensin I/ml/h vor Stimulation durch Furosemid (t 1) in den Gruppen A - D

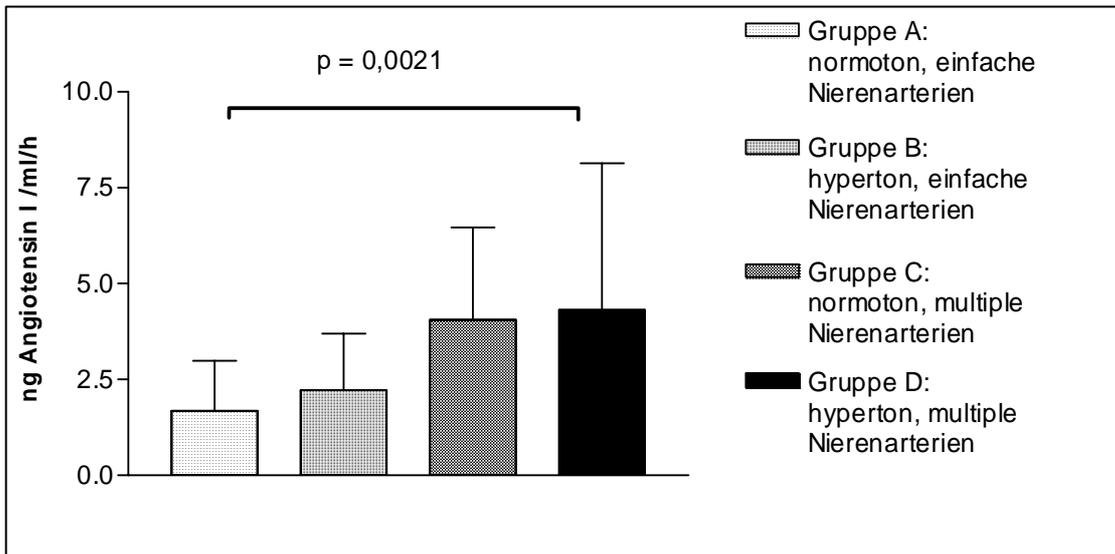


Abb. 4: Plasmareninaktivität in ng Angiotensin I/ml/h 30 min nach Stimulation durch Furosemid (t 2) in den Gruppen A - D

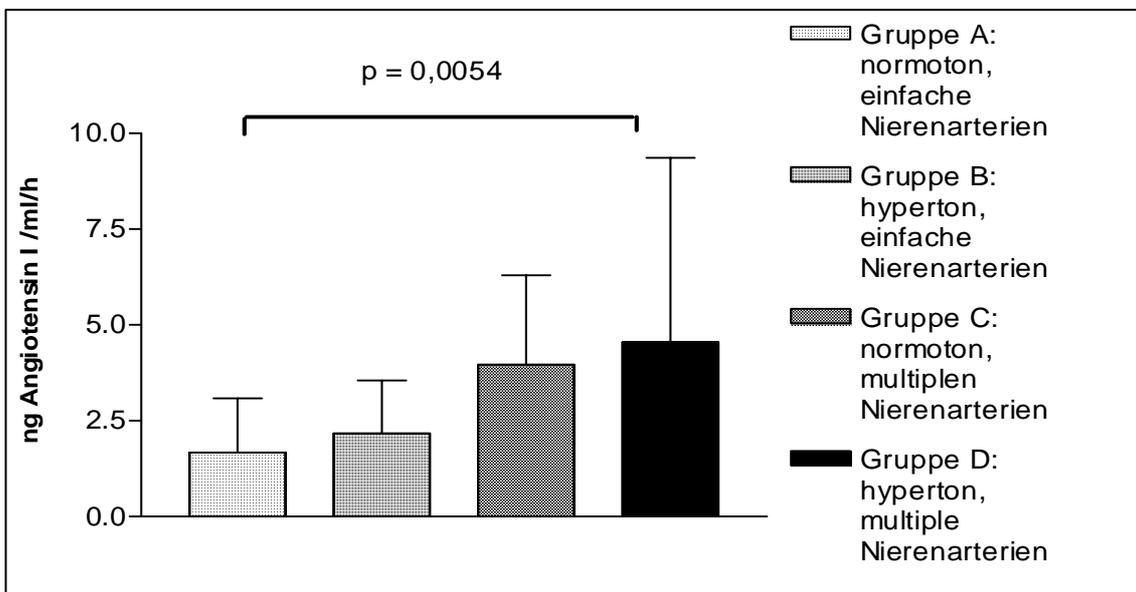


Abb. 5: Plasmareninaktivität in ng Angiotensin I/ml/h 60 min nach Stimulation durch Furosemid (t 3) in den Gruppen A - D

Durch Tabelle und Graphen wird deutlich, dass in Gruppe D, also bei den Patienten mit multiplen Nierenarterien und Hypertonie, zu allen drei Zeitpunkten die höchsten Reninwerte zu finden sind.

3.4 Bestimmung der Plasma-Aldosteronaktivität

Die Plasma-Aldosteronwerte waren in der Gruppe der Patienten mit Hypertonie und multiplen Nierenarterien zu allen drei Meßzeitpunkten (t 1 – 3) höher als in den anderen Patientengruppen, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 13).

	Aldosteron t 1	Aldosteron t 2	Aldosteron t 3
	in pg/ml	in pg/ml	in pg/ml
Gruppe 1	55,4 ± 37,5	100,9 ± 69,3	101,1 ± 95,1
Gruppe 2	64,8 ± 54,3	83,6 ± 43,8	98,5 ± 55,5
Gruppe 3	55,9 ± 44,0	84,1 ± 49,6	84,1 ± 54,1
Gruppe 4	102,9 ± 82,9	129,1 ± 106,4	161,3 ± 116,7
p	0,1128	0,5494	0,1963

Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der Aldosteronwerte (in pg/ml) zu den Zeitpunkten t1-3, sowie statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den vier Gruppen

3.5 Veränderungen der Renin-und Aldosteronwerte nach Gabe von 40 mg Furosemid

In Gruppe A stieg die Plasma-Reninaktivität 30 Minuten nach Furosemid um durchschnittlich 1,1 ng Angiotensin I/ml/h, stieg jedoch 60 Minuten nach Furosemid nicht weiter an. Die Plasma-Aldosteronwerte stiegen 30 Minuten nach Furosemid um durchschnittlich 45,5 pg/ml, 60 Minuten nach Furosemid um weitere 0,2 pg/ml.

In Gruppe B stieg die Plasma-Reninaktivität 30 Minuten nach Furosemid durchschnittlich um 1,6 ng Angiotensin I/ml/h, stieg jedoch 60 Minuten nach Furosemid nicht weiter an. Die Plasma-Aldosteronwerte stiegen 30 Minuten nach Furosemid durchschnittlich um 18,8 pg/ml, 60 Minuten nach Furosemid um weitere 14,9 pg/ml.

In Gruppe C stieg die Plasma-Reninaktivität 30 Minuten nach Furosemid durchschnittlich um 2,5 ng Angiotensin I/ml/h, 60 Minuten nach Furosemid fiel sie jedoch wieder um 0,1 ng Angiotensin I/ml/h. Die Plasma-Aldosteronwerte stiegen 30 Minuten nach Furosemid durchschnittlich um 28,2 pg/ml, stiegen 60 Minuten nach Furosemid jedoch nicht weiter an.

In Gruppe D stieg die Plasma-Reninaktivität 30 Minuten nach Furosemid durchschnittlich um 2,2 ng Angiotensin I/ml/h, 60 Minuten nach Furosemid stieg sie um weitere 0,2 ng Angiotensin I/ml/h. Die Plasma-Aldosteronwerte stiegen 30 Minuten nach Furosemid durchschnittlich um 26,3 pg/ml und stiegen 60 Minuten nach Furosemid um weitere 32,2 pg/ml an.

3.6 Bestimmung der Kaliumwerte

Das Serum-Kalium betrug in Gruppe A $4,3 \pm 0,3$ mmol/l, in Gruppe B $4,4 \pm 0,5$ mmol/l, in Gruppe C $4,2 \pm 0,4$ mmol/l und in Gruppe D $4,2 \pm 0,4$ mmol/l. Damit waren die Werte für das Serum-Kalium nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,9$).

4 Diskussion

Die recht häufige anatomische Variante der multiplen Nierenarterie kann durch die embryologische Entwicklung der Nieren erklärt werden.

In der frühesten Phase wird die segmental angelegte Vorniere, pronephros, von aus der Aorta und der A. iliaca entspringenden segmentalen Gefäßen versorgt, dem rete arteriosum urogenitale. Die Niere entwickelt sich weiter über die Mittelniere, mesonephros, zur Nachnieren, metanephros. Bei dieser Entwicklung bilden sich die Nierenarterien zurück, bis eine einzige die Niere versorgende Arterie aus der Aorta übrigbleibt. Bleiben mehr Arterien übrig, werden diese als multipel oder überzählig bezeichnet (45).

Während multiple Nierenarterien bei Alligatoren, Schlangen, Vögeln und Fischen den Normalfall repräsentieren (30), stellen sie beim Menschen persistierende mesonephrische Gefäße dar (14).

Nur wenige Forscher untersuchten mögliche klinische Folgen dieses Phänomens. Hydronephrose kann als eine Folge angesehen werden, da Arterien mit aberrantem Verlauf, wie es bei multiplen Nierenarterien häufig vorkommt, manchmal Druck auf den Ureter ausüben (29).

Die von Marshall 1951 beschriebene Assoziation zwischen multiplen Nierenarterien und Hypertonie, die von vielen Autoren später unterstützt wurde, beruht zwar sowohl bei Marshall als auch bei den anderen Autoren auf retrospektiv gewonnenen Daten, dies scheint jedoch der Existenz dieser Assoziation nichts anhaben zu können (5, 6, 7, 9, 10, 11, 17, 28, 37, 38, 41, 42).

Dennoch wird das Phänomen der multiplen Nierenarterien immer noch weitestgehend als Normvariante angesehen.

Die hier vorliegenden Daten zeigen jedoch, daß Patienten mit multiplen Nierenarterien gehäuft Stenosen an diesen Gefäßen aufweisen. Dies gilt nicht nur in bezug auf die Anzahl der Patienten, sondern auch in bezug auf die Anzahl der Nierenarterien. Dabei sind aber nicht nur akzessorische Gefäße gehäuft von Stenosen betroffen, sondern auch die Hauptgefäße.

In Studien neueren Datums (8, 31) wurde ebenfalls eine Häufung von Nierenarterienstenosen bei Patienten mit pAVK, sowie bei Patienten mit Herz- und Kreislaufkrankheiten mit Risikofaktoren wie Rauchen und Hypertonie festgestellt. Eine Studie von MacDowell (31) zeigt eine Rate von 34% Nierenarterienstenosen in einer unserem Patientengut ähnlichen Gruppe. Diese Rate scheint sich mit zunehmendem Alter noch zu erhöhen (8).

Da diese Ergebnisse zu weitreichenden Interpretationen, Vermutungen und Schlußfolgerungen Anlaß geben, soll hier noch einmal auf die retrospektive Art dieser Studie hingewiesen werden, da sie deshalb anfällig für gewisse Fehlerquellen ist. So könnten zum Beispiel aufgrund der Tatsache, dass ungewöhnliche Gefäßmorphologien genauer untersucht werden, bei Patienten mit multiplen Nierenarterien mehr Stenosen gefunden werden als bei Patienten mit einfacher Gefäßversorgung. Dies ist zwar unwahrscheinlich, dennoch sollte die Studie zum Ausschluß dieser Fehlerquellen prospektiv durchgeführt werden.

Im Zusammenhang mit der Häufung der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit multiplen Nierenarterien liegt der Schluß nahe, der Bluthochdruck dieser Patienten sei auf die Häufung der Nierenarterienstenosen bei diesen Patienten zurückzuführen.

Anhand der hier vorliegenden Daten ist jedoch bis jetzt noch nicht zu entscheiden, ob die Nierenarterienstenosen bei Patienten mit arterieller Mehrfachversorgung der Nieren den erhöhten Blutdruck hervorrufen, oder ob erhöhter Blutdruck aufgrund multipler Nierenarterien die Häufung von Stenosen bei diesen Patienten nach sich zieht.

Daher wurde in einem prospektiven weiteren Schritt der Blutdruck von 103 Patienten mit Nierenarterienangiographie gemessen.

Die Patienten mit multiplen Nierenarterien hatten signifikant höhere Blutdruckwerte als die Patienten mit einfacher Versorgung der Nieren. Patienten mit Nierenarterienstenosen waren bei dieser Studie von vorneherein ausgeschlossen, deshalb erscheint es wahrscheinlich, daß multiple Nierenarterien *an sich* die Ursache eines erhöhten Blutdrucks sein können.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen der vorausgegangenen Studien (5, 6, 7, 9, 10, 11, 17, 28, 37, 38, 41, 42).

Unklar war bis jetzt, bei welchen dieser Patienten die Hypertonie auftritt und was der Mechanismus dafür sein könnte.

Robertson et al.(41) stellten in ihrer Studie 1962 die schon in der Einleitung erwähnten Überlegungen an:

1. Das Vorliegen fehlentwickelter oder dysplastischer Nieren (mit multiplen Nierenarterien als Ausdruck der inkompletten Entwicklung) weist auf strukturelle Veränderungen im Nierenparenchym hin, die zu Hypertonie führen.
2. Die Randzonen der von mehreren Gefäßen versorgten Segmente sind Zonen relativer Ischämie und wirken hypertensiogen.
3. Zusätzliche Nierengefäße fungieren als funktionelle Endarterien, haben einen geringeren Durchmesser und transportieren nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille weniger Volumen und geringeren Druck, so dass in den von ihnen abhängigen Segmenten eine erhöhte Reninproduktion erfolgt.

Die erste Überlegung wurde auch von weiteren Autoren unterstützt, (4, 13, 23), die meisten der Patienten mit multiplen Nierenarterien leiden jedoch an hohem Blutdruck ohne dysplastische oder fehlentwickelte Nieren zu haben.

Die in der Einleitung erläuterte Hypothese, dass die zusätzlichen Gefäße als funktionelle Endarterien fungieren, meist einen geringeren Durchmesser haben und somit nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille weniger Volumen bei geringerem Druck transportieren und damit in den von ihnen abhängigen Segmenten eine erhöhte Reninproduktion nach sich ziehen, gewann durch die vorangegangenen Untersuchungen dieser Studie an Wahrscheinlichkeit.

Daher wurden die peripheren Reninwerte bei Patienten mit und ohne Bluthochdruck und multiplen Nierenarterien zur Untersuchung der möglichen Involvierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems gemessen.

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems wurde zuerst von Nomura et al. 1971 (37) angenommen und 1987 von Kudo et al.(27) eingehender untersucht.

Nomura (37) untersuchte 211 Patienten angiographisch und führte Renin-Messungen im peripheren und Nierenvenenblut bei 35 essentiellen Hypertonikern mit und ohne multiple Nierenarterien durch. Er verfolgte hiermit die Hypothese von Robertson et al. (41) weiter, dass multiple Nierenarterien mit renalen Anomalien oder Dysplasien assoziiert seien oder manche Segmente trotz multipler Gefäße minderversorgt seien. Er fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im peripheren Blut. Nach Seitenaufschlüsselung und Messung der Nierenvenen-Reninwerte in der Gruppe der essentiellen Hypertoniker mit multiplen Nierenarterien kann man jedoch sehen, dass sich bei 6 von 10 Patienten die Reninerhöhung auf der Seite mit den multiplen Nierenarterien befindet.

Zudem lag die Größe der Gruppe der essentiellen Hypertoniker mit multiplen Nierenarterien bei nur 15 Patienten, die peripheren Reninwerte wurden sogar nur bei 10 Patienten gemessen, was für ein signifikantes Ergebnis zu klein gewesen sein könnte. Es wurden auch keine Reninmessungen in der Gruppe der normotensiven Patienten mit und ohne multiple Nierenarterien als Vergleichskollektiv vorgenommen.

Kudo et al. (27) unternahmen an einer Patientengruppe mit essentieller Hypertonie den Captopriltest zur Stimulation der Plasmareninaktivität und fanden sowohl in Ruhe als auch nach Stimulation eine Tendenz zu höheren Reninwerten in einer Gruppe essentieller Hypertoniker mit multiplen Nierenarterien, während dies in einer Gruppe von Hypertonikern ohne diese Variation nicht der Fall war.

Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Dies könnte darauf beruhen, dass die Studie von Kudo nicht nur essentielle Hypertoniker einschloß, sondern auch

Patienten mit bekannten renal-organischen und angiologischen Erkrankungen, z.B. Patienten mit bekannter renaler Hypertonie, mit chronischer Glomerulonephritis und mit einem Aortitis-Syndrom, was zu einer Inhomogenität der Gruppen geführt haben kann. Diese Patienten fielen in der vorliegenden Studie unter die Ausschlußkriterien. Zudem waren die beiden ausgewählten Patientengruppen mit und ohne multiple Nierenarterien in bezug auf den Blutdruck nicht homogen; so hatten die Patienten der Vergleichsgruppe im Schnitt einen höheren Blutdruck als die Patienten mit der Gefäßvariante, was die Differenz bei den Reninwerten ohne weiteres ebenfalls erklären könnte. Ein weiterer Unterschied zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von Kudo et al. ist die Gruppeneinteilung an sich. Die vorliegende Studie unterteilt die Patienten in vier Gruppen, wohingegen Kudo et al. die Patienten nur in zwei Gruppen – mit und ohne multiple Nierenarterien – einteilte.

Letztendlich maßten Kudo et al. dem Unterschied in der Plasma-Reninerhöhung keine Relevanz bei, da in den übrigen klinischen Untersuchungskriterien (Blutdruck, Augenhintergrund, renale Funktion und Lebensalter) zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied bestand.

Obwohl beide, Nomura et al. und Kudo et al., eine höhere Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems in der Gruppe der Patienten mit multiplen Nierenarterien nicht signifikant nachweisen konnten, können ihre Ergebnisse als erste Hinweise auf eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems angesehen werden.

Der letzte Teil der vorliegenden Studie zeigt nun, dass die Gruppe der Patienten mit multiplen Nierenarterien und erhöhtem Blutdruck zu jedem der drei gemessenen

Zeitpunkte eine höhere Reninaktivität aufweist als die anderen Patientengruppen, obwohl das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem auf die Stimulation durch Furosemid bei den Patienten mit multiplen Nierenarterien eine nur wenig höhere Antwort zeigte als bei den Patienten mit einfacher Nierenversorgung.

Furosemid wurde allen Patienten, ob mit oder ohne multiple Nierenarterien, gegeben. Eine Placebo-Kontrollgruppe zur Erfassung der Veränderungen durch Furosemid in Blutdruck und hormoneller Situation der Patienten wurde nicht eingerichtet, daher bleibt unklar, ob Veränderungen des Blutdrucks und der Hormone auf die Gabe von Furosemid zurückzuführen sind. Allerdings ist dies relativ wahrscheinlich.

Das Ziel dieser Studie war zudem nicht, den Effekt von Furosemid auf Blutdruck und Hormone zu testen, sondern die zwei Patientengruppen mit und ohne multiple Nierenarterien unter identischen Umständen zu vergleichen.

Die Ergebnisse dieser letzten Untersuchung verleihen der Hypothese, dass aufgrund von Kaliberschwankungen der Nierengefäße bei multiplen Nierenarterien deren abhängige Segmente weniger Volumen und geringeren Druck erhalten als die anderen normal versorgten Segmente, infolgedessen sie verstärkt Renin produzieren, mehr Nachdruck (19, 41, 47).

Jedoch ist die Überlegung von Robertson et al. zur Möglichkeit der Randzonenischämie bei mehrfach versorgten Segmenten und konsekutiver Hypertonie hier nicht auszuschließen und sollte daher in weiteren Studien näher untersucht werden.

Die in der Hypothese vorgeschlagene Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem sollte sich erwartungsgemäß in den Aldosteron- und Kaliumwerten

niederschlagen: Die Aldosteronwerte sollten in der Gruppe der Patienten mit multiplen Nierenarterien und Hypertonie erhöht, die Kaliumwerte in dieser Gruppe niedriger sein. Dies trat nur bedingt ein. Bei den Aldosteronwerten ließ sich eine Tendenz feststellen, die die Hypothese unterstützte, die Kaliumwerte jedoch zeigten kaum Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

Dies könnte bei den Aldosteronwerten durch mangelnde Gruppengröße erklärt werden, doch schliesse dies die Kaliumwerte wahrscheinlich nicht in die Erklärung ein.

Die Kaliumwerte wurden *vor* der Gabe von 40 mg Furosemid bestimmt. Daher kann nicht mit einer zu kurzen Wartezeit zwischen Stimulierung durch Furosemid und folgender Blutabnahme argumentiert werden, durch die einer vollständigen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems mit Auswirkung auf die Kaliumwerte vorgegriffen wurde.

Der Elektrolythaushalt der Patienten mit multiplen Nierenarterien könnte sich auf die höheren Reninwerte eingestellt haben und als Folge die Kaliumkonzentration durch andere Mechanismen aufrecht erhalten.

Andererseits haben so viele, innere und auch äußere Faktoren Einfluß auf den Elektrolythaushalt, dass man nicht einen dieser Faktoren als alleinige Ursache von Veränderungen im Elektrolythaushalt ansehen kann. Die Grunderkrankung des Patienten, oder eine seiner anderen Erkrankungen, die bei dieser Studie nicht im Vordergrund standen, könnten sich hier auf den Kalium-Haushalt ausgewirkt haben.

Zum Beispiel ist in dieser Studie die tägliche Salzaufnahme der Patienten, welche Reninwerte und Serumkalium beeinflussen könnte, nicht kontrolliert und dokumentiert worden.

Dies war deswegen unumgänglich, als dass alle jodhaltigen Röntgenkontrastmittel eine gewisse, geringe Menge Salz enthalten. Es ist möglich, dass bei nicht automatischer Injektion ein Patient eine geringfügig andere Menge erhält als ein anderer Patient. Da dies sich aus den Notwendigkeiten und Umständen der Untersuchung ergibt, die bei jedem Patienten sehr speziell sind, war die Zufuhr einer bei allen Patienten gleichen Salzmenge nicht im Versuchsprotokoll niedergelegt, da dieser Punkt auch bei Planung nicht hätte eingehalten werden können.

Zudem hielten sich alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär auf und bekamen standardisierte Krankenhauskost, so dass die tägliche Salzaufnahme bei allen Patienten vergleichbar war. Jedoch könnten die Ernährungsgewohnheiten der Patienten trotzdem eine Rolle spielen.

Auch die tägliche Flüssigkeitszufuhr der Patienten wurde nicht dokumentiert, könnte jedoch einen Einfluß auf den Elektrolythaushalt gehabt haben.

Der Fehler, der aufgrund der nicht gemessenen Salzaufnahme, Flüssigkeitszufuhr, oder der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten entstanden sein könnte, ist jedoch in jedem Fall kein systematischer sondern ein zufälliger, der alle Gruppen gleichmäßig betrifft und daher keinen Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Ein Zusammenspiel dieser Faktoren und Mechanismen müsste bei Patienten mit multiplen Nierenarterien noch näher untersucht werden.

Einige Aspekte bleiben weiterhin unklar.

So stellt sich die Frage, warum einige der Patienten mit multiplen Nierenarterien Bluthochdruck entwickeln und andere nicht.

Hierbei könnten die Länge der akzessorischen Gefäße oder ein veränderter anatomischer Lauf dieser Gefäße eine Rolle spielen.

Es wäre auch denkbar, dass singuläre Nierenarterien, die eine frühe Teilung nahe der Aorta zeigen, und dementsprechend in dieser Studie nicht als multipel gewertet wurden, trotzdem einen gewissen Einfluß auf den Blutdruck haben.

Zudem müssten nach der Hypothese die Patienten mit multiplen Nierenarterien schon im Kindesalter oder in der Jugend erste Anzeichen beginnender oder manifester Hypertonie zeigen. Patienten unter 18 Jahren wurden in dieser Studie jedoch ausgeschlossen, so dass für diese Patientengruppe keine Erkenntnisse vorliegen.

In jedem Fall müssen zu diesen beiden Punkten weitere Untersuchungen erfolgen.

Als nächster Schritt könnte bei den Patienten mit multiplen Nierenarterien zum Beispiel eine selektive Nierenvenenblutentnahme auf erhöhte Reninwerte untersucht werden, um sicherzustellen, daß die Seite mit der Mehrfachversorgung auch die Seite mit der erhöhten Reninaktivität ist, wofür Nomura et al. (37) erste Hinweise fanden.

Anschließend könnte über angiographische oder szintigraphische Untersuchungen eine Zuordnung des Gefäßes zu seinem Segment erfolgen.

Die Patienten mit multiplen Nierenarterien, Hypertonie und hohen Reninwerten scheinen aufgrund der Ergebnisse dieser Studien und der zugrunde gelegten Hypothese einer spezifischen und vor allen Dingen kausalen Therapie gut zugänglich.

Voraussetzung für eine adäquate Therapie ist eine umfassende und adäquate Diagnostik.

Allgemein anerkannte Vorgehensweise (32) ist bis heute, Arteriographien, CT-

Angiographien (16, 24) und Magnetresonanztangiographien (40) nur bei folgenden Indikationen anzuwenden:

- starke Hypertonie, entweder therapierefraktär oder mit renaler Insuffizienz;
- maligne Hypertonie;
- ACE-Hemmer induzierte oder nicht erklärbare Erhöhungen der Kreatininwerte;
- hochgradige renale Asymmetrie (32).

Liegen diese Indikationen nicht vor, werden normalerweise entweder der Captopriltest oder die Doppler-Sonographie angewendet.

Jedoch können bei solchen Screeningmethoden wie der Doppler-Sonographie akzessorische Nierengefäße und deren Stenosen leicht übersehen werden, z.B. könnte die Darstellung weiter distal aus der Aorta entspringender Gefäße den großen technischen Schwierigkeiten dieser Methode zum Opfer fallen.

Auch wurde festgestellt, dass bei der intravenösen digitalen Subtraktionsangiographie die Darstellung dieser akzessorischen Gefäße und ihrer Stenosen weniger häufig erfolgte als bei der intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie.

So ist es von großer Bedeutung, im Falle multipler Nierenarterien das Kontrastmittel intraarteriell statt intravenös zu verabreichen. Dies entspricht Beobachtungen anderer Autoren (12).

Um sicher zu gehen, dass akzessorische Nierengefäße und ihre Stenosen nicht übersehen werden, sollten solch sensitive und technisch überlegene Methoden wie die Arteriographie oder CT-Angiographie angewendet werden.

Insbesondere gilt dies vor der Überlegung, dass Stenosen, die bei normalen Arterien als relativ irrelevant betrachtet werden, in Gefäßen, die aufgrund ihres geringeren Durchmessers sowieso schon weniger Volumen und geringeren Druck transportieren, viel größere Auswirkungen auf die Transportkapazität des Gefäßes haben und damit in einem viel früheren Stadium hypertensiogen wirken könnten.

Bei Patienten mit Hypertonie, multiplen Nierenarterien ohne Stenosen und hohem Plasma-Renin sollten Medikamente wie ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorenblocker als erste Wahl eingesetzt werden.

Weiterhin wäre auch eine chirurgische Therapie denkbar, durch welche das oder die für die erhöhte Reninproduktion verantwortlichen Segmente der Nieren entweder embolisiert oder reseziert werden.

Dies wäre besonders bei den Patienten in Betracht zu ziehen, die trotz ausgeschöpfter medikamentöser Versorgung den hohen Blutdruck beibehalten.

ZUSAMMENFASSUNG

Stephanie Lütke Brintrup

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems als Erklärung für die Assoziation
essentielle Hypertonie und multiple Nierenarterien

Seit ca. 50 Jahren ist bekannt, dass multiple Nierenarterien gehäuft mit Hypertonie einhergehen. Allerdings blieb die Ursache hierfür bisher unbekannt.

Daher wurde diese Studie in drei Teilen zur Klärung folgender Aspekte vorgenommen:

Sind Patienten mit multiplen Nierenarterien gehäuft von Stenosen betroffen? Liegen bei diesen Patienten auch vermehrt Stenosen vor in bezug auf die Anzahl der Nierengefäße? Sind die akzessorischen Gefäße öfter von Stenosen betroffen als die Hauptgefäße? Sind die Stenosen ursächlich für die Hypertonie dieser Patienten? Zuletzt wurde das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System als Erklärung für die vorliegende Hypertonie bei Patienten mit multiplen Nierenarterien untersucht.

Retrospektiv wurden 242 Patienten mit Angiographien der Nierenarterien in die Studie aufgenommen und die Stenosen gezählt, sowohl in bezug auf die Patienten als auch auf die Gefäße insgesamt und die akzessorischen Gefäße. Es waren 139 Patienten mit einfacher Versorgung (male : female ratio 1,6 , Durchschnittsalter $56,5 \pm 14,4$ Jahre) und 103 Patienten mit mutipler Versorgung der Nieren (male : female ratio 1,5 , Durchschnittsalter $54,5 \pm 16,6$ Jahre). Zur statistischen Analyse wurde der Fisher's Exact Test verwendet.

Bei 103 Patienten ohne Stenosen wurde der Blutdruck untersucht. In Gruppe 1 befanden sich die Patienten mit einfacher arterieller Versorgung der Nieren, male:female ratio 1,8 , mit einem

Durchschnittsalter von $55,7 \pm 12,3$ Jahren. In Gruppe 2 waren die Patienten mit multiplen Nierenarterien, male: female ratio 1,8 , mit einem Durchschnittsalter von $51,2 \pm 12,9$ Jahren. Zur statistischen Analyse wurde der Mann-Whitney (Milton) U-Test angewendet.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurde mit dem Furosemid-Test bei 68 Patienten mit und ohne multiple Nierenarterien ohne Stenosen untersucht, die Patienten wurden in 4 Gruppen aufgeteilt: In Gruppe A waren 24 normotone Patienten mit einfacher Versorgung der Nieren (male : female ratio 1,2, Durchschnittsalter $53,2 \pm 9,7$ Jahre), Gruppe B enthielt 8 hypertensive Patienten mit einfacher Versorgung der Nieren (male : female ratio 1,0, Durchschnittsalter $50,4 \pm 13,8$ Jahre), in Gruppe C waren 12 normotone Patienten mit multiplen Nierenarterien (male : female ratio 3,0, Durchschnittsalter $54,5 \pm 12,6$ Jahre) und Gruppe D enthielt 24 hypertone Patienten mit multiplen Nierenarterien (male : female ratio 1,7, Durchschnittsalter $44,9 \pm 14,0$ Jahre). Der Kruskal-Wallis-Test wurde zur statistischen Analyse angewendet.

Unter den 103 Patienten mit multiplen Nierenarterien fanden sich 39 Patienten mit insgesamt 48 Stenosen, während sich bei den Patienten mit einfacher Versorgung der Nieren 23 Patienten mit 25 Stenosen fanden. Damit sind Nierenarterienstenosen bei Patienten mit multiplen Nierenarterien mit 37,9% häufiger als bei Patienten ohne diese Variante mit 16,5% ($p=0,0032$). Bezogen auf die Anzahl der Gefäße waren es in der Gruppe mit multiplen Nierenarterien 48 Stenosen auf insgesamt 324 Gefäße (14,8%), in der anderen Gruppe 25 Stenosen auf 277 Gefäße (9%) ($p=0,0353$). Die akzessorischen Gefäße waren mit 16 von 118 (13,6%) nicht häufiger von Stenosen betroffen als die Hauptgefäße mit 32 von 206 (15,5%) ($p=0,7488$).

Der durchschnittliche systolische Druck betrug in Gruppe 1 $133,3 \pm 19,4$ mmHg versus $146,7 \pm 18,7$ mmHg in Gruppe 2 ($p = 0,0002$), der durchschnittliche diastolische Druck betrug $79,8 \pm 14,4$ mmHg in Gruppe 1 versus $93,4 \pm 12,6$ mmHg in Gruppe 2 ($p<0,0001$). Es ergab sich ein

Unterschied von durchschnittlich 13,4 mmHg für die Systole und ein Unterschied von 13,6 mmHg für die Diastole.

Vor Stimulation durch Furosemid betrug der Plasma-Reninwert in Gruppe A $0,6 \pm 0,5$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe B $0,6 \pm 0,6$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe C $1,6 \pm 1,5$ ng Angiotensin I/ml/h und in Gruppe D $2,1 \pm 2,5$ ng Angiotensin I/ml/h. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p= 0,0019$).

30 Minuten nach Stimulation durch Furosemid betrug der Plasma-Reninwert in Gruppe A $1,7 \pm 1,3$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe B $2,2 \pm 1,5$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe C $4,1 \pm 2,4$ ng Angiotensin I/ml/h und in Gruppe D $4,3 \pm 3,8$ ng Angiotensin I/ml/h. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p= 0,0021$).

Weitere 30 Minuten später betrug der Plasma-Reninwert in Gruppe A $1,7 \pm 1,4$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe B $2,2 \pm 1,4$ ng Angiotensin I/ml/h, in Gruppe C $4,0 \pm 2,3$ ng Angiotensin I/ml/h und in Gruppe D $4,5 \pm 4,8$ ng Angiotensin I/ml/h. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p= 0,0054$).

Die Aldosteronwerte waren in diesen Gruppen jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

Patienten mit multiplen Nierenarterien sind häufiger von Nierenarterienstenosen betroffen, auch bezogen auf die Gesamtanzahl der Gefäße, jedoch sind die akzessorischen Gefäße nicht häufiger betroffen als die Hauptgefäße.

Multiple Nierenarterien an sich könnten Ursache der Hypertonie bei diesen Patienten sein, da bei Patienten ohne Stenosen der Blutdruck in der Gruppe mit den multiplen Nierenarterien höher war als in der Gruppe der Patienten mit einfacher Versorgung.

Die Reninwerte im peripheren Blut der Patienten mit multiplen Nierenarterien sind höher als bei Patienten ohne diese Variante. Dies spricht für die Wahrscheinlichkeit der Hypothese, dass das Nierensegment, das von dem zusätzlichen, meist kaliberschwächeren Gefäß versorgt wird,

aufgrund von weniger Druck und Volumen (Gesetz nach Hagen-Poiseuille) mehr Renin produziert als die übrigen Segmente und damit zur Hypertonie bei diesem Patienten führt.

Literaturverzeichnis

1. 1993 guidelines for the management of mild hypertension. *Hypertension* 1993; **22**: 392-403
2. Alfidi RJ, Tarar R, Fosmoe RJ, Ferrario C, Boltuch RL, Gifford RW Jr. Renal splanchnic steal and hypertension. *Radiology* 1972 , **102(3)**: 545-9
3. Bachmann D, Schaefer P. Nierenmißbildungen: Angiographische Befunde. *Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed* 1967; **107**: 50-59
4. Boijesen E. Angiographic studies of the anatomy of single and multiple renal arteries. *Acta Radiol* 1959; **183**: 1-135
5. Bönner G, Dreesbach H, Helber A, Kaufmann W. Hypertonus und multiple Nierenarterien. *Dtsch Med Wochenschr* 1978; **103**: 345-349
6. Brecht Th, Schirmer G. Multiple Nierenarterien bei Normo- und Hypertonikern. *Therapiewoche* 1974; **24**: 1560-1566
7. Brown JJ, Owen K, Peart WS, Robertson JIS, and Sutton D. The assessment and treatment of hypertension. *Lancet* 1962; **(2)**: 832-833
8. Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, Pigorini F, Taggi F. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am. J. Nephrol.* 1998, **18 (3)**, 221
9. Davies ER, Sutton D. Hypertension and multiple renal arteries. *Lancet* 1965; **1**: 341-344
10. Davis GD, Kincaid OW, Hunt JC. Roentgenological evaluation of multiple renal arteries. *Amer J Roentgenol* 1963; **90**: 583-592

11. Derrick JR, Tyson KRT. Association of aberrant renal arteries and systemic hypertension. *Surgery* 1960; **48**: 907- 912
12. Dux A, Thurn P. Zur Methodik der Nierenarteriographie. *Röfo* 1964 ; **98**: 659-674
13. Edsmann G. Angionephrography and suprarenal angiography. *Acta Radiol* 1957; **155**: 5-141
14. Felix W. Development of urinogenital organs. Keibel F. and Mall F.P. ed., Manual of Human Embryology, JP, Lippincott Co., Philadelphia; 1912, p 820
15. Fine H, Keen EN. The arteries of the human kidney. *J Anat* 1966; **100**: 881-894
16. Galanski M, Hoogestraat-Lufft L, Högemann D. Leistungsfähigkeit verschiedener Darstellungsmodalitäten der CT-Angiographie beim Nachweis von Nierenarterienstenosen. *Fortschr Röntgenstr* 1999; **171**: 200-206
17. Geyer JR, Poutasse EF. Incidence of multiple renal arteries on aortography. Report of a series of 400 patients, 381 of whom had arterial hypertension. *J Am Med Ass.* 1962; **182 (2)**: 120-125
18. Graves FT. The aberrant renal artery (synopsis). *Proc Roy Soc Med* 1957; **50**: 368-370
19. Györi E. Arteriosklerotische Stenose in Nierenarterien besonders bei Arterienverdopplung und ihre Beziehungen zur Hypertonie. *Beitr Path Anat* 1952; **112**: 187-195
20. Haber ET, Koerner LB, Page B, Klimann B, Purnode A. Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J clin Endocr* 1969; **29**: 1349-1355
21. Harrison LH, Flye MW, Seigler HF. Incidence of anatomical variants in renal vasculature in the presence of normal renal function. *Ann Surg* 1978; **188**: 83-89

22. Hellström J. Über die Varianten der Nierengefäße. *Z Urol Chir* 1928; **24**: 253-272
23. Isaac F, Brem TH. Congenital malformation of the renal artery – a cause of hypertension. *J Urol* 1959; **81**: 27
24. Kaatee R, Beek FJ, de Lange EE. Renal artery stenosis: detection and quantification with spiral CT angiography versus optimized digital subtraction angiography. *Radiology* 1997; **205**: 121-127
25. Kamina P, Koumare AK, Rideau Y. Contribution à l'étude des variations de l'origine de l'artère rénale (à propos de 800 artériographies). *Arch Anat Pathol* (Paris) 1975; **23**: 287-290
26. Kaplan N, Kem D. The intravenous Furosemidetest. A simple way to evaluate renin responsiveness. *Ann Int Med* 1976; **84**: 639-945
27. Kudo K, Abe K, Yasujima M, Kohzuki M, Seino M, Sato M, Omata K, Tanno M, Yoshinaga K. Essential hypertension and multiple renal arteries. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1987; **76**: 796-801
28. Latour H, Mery D, Ferriere M. Les hypoplasies parenchymateuses et les dysplasies artérielles des reins. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 1975; **68 (11)** : 1149–1163
29. Lippert H, Pabst R. Arterial variations in man. Munich, Bergmann, 1985, pp 26-27
30. Macalister A. Multiple Renal Arteries. *Proc Roy Irish Acad (Science)*. 1877-83; **3**: 624-626
31. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldeck S, Mamtora H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998; **352**: 13-16

32. Mann SJ, Pickering THG. Detection of renovascular hypertension. *Ann Int Med* 1992; **117**: 845-853
33. Marshall AG. Aberrant renal arteries and hypertension. *Lancet* 1951; **2** : 701-705
34. McKenna TJ Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary aldosteronism. *J Clin Endocrin Metab.* 1991, **73**: 952-957,
35. Merklin RJ, Michels NA. The variant renal and suprarenal blood supply with data on the inferior phrenic , ureteral and gonadal arteries. *J Int Coll Surg* 1958; **29**: 41-46
36. Mlynarczyk L, Wodznia W, Kiercz A. Varianten in Anzahl und Verlauf der Nierenarterien. *Anat Anz* 1966; **118**: 67-81
37. Nomura G, Kurosaki M, Kondo T, Takeuchi J. Essential hypertension in multiple renal arteries. *Am Heart J* 1971; **81** (2): 274-280
38. Peter L. Multiplizität der Nierenarterien bei sogenannter essentieller Hypertonie. *Virchows Arch Path Anat.* 1964; **337**: 452 – 458
39. Poisel S, Spängler HP. Über aberrante und akzessorische Nierenarterien bei Nieren in typischer Lage. *Anat Anz* 1969; **124**: 244-259
40. Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, Thien T. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Amer J Hypertens* 1997; **10**: 957-963
41. Robertson PW, Klidjian A, Hull DH, Hilton DD, Dyson ML. The assessment and treatment of hypertension. *Lancet* 1962; (2): 567-572
42. Robertson PW, Hull DH, Klidjian A. Renal artery anomalies and hypertension. *Am Heart J* 1967, **73** (3): 296-307

43. Schmerber. Les artères de la capsule graisseuse du rein. *Internat. Monatschrift f. Anatomie und Physiologie*, Leipzig 1896 xiii, 269-277, 1 pl
44. Schreij G, Ritsema GH, Vreugdenhil G. Stenosis and renographic characteristics in renovascular disease. *J Nucl Med* 1996, **37**: 594-597
45. Starck D. Embryologie (1975), 3. Aufl., Thieme, Stuttgart
46. Sykes D. The arterial supply of the human kidney with special reference to accessory renal arteries. *Brit J of Surg* 1960; S. 368-374
47. Tobian L, Tomboulia A, Janecek J. Effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J Clin Invest* 1959; **38**: 605-610
48. Vetter H, Vetter W, Siegenthaler W. Radioimmunoassay for aldosterone without chromatography. *Acta endocrinol.* 1973, **74**: 548-567
49. Weinstein BB, Countiss EH, Derbes VJ. Renal vessels in 203 cadavers. *Urol. & cutan. Rev.* 1940, **44**: 137-9

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stephanie Lütke Brintrup, geb. Cromme
Geburtsdatum	18.06.76
Geburtsort	Saarbrücken
Familienstand	verheiratet seit 04/2004
Ehemann	Dr. med. Stefan Lütke Brintrup
Nationalität	deutsch
Eltern	Dr. jur. Gerhard Cromme, Jurist Isolde Cromme, geb. Wiedemeier, Hausfrau
Geschwister	3 Schwestern

Schulbildung

1982 - 1984	Grundschule Saarbrücken-Dudweiler
1983 - 1986	Grundschule Jesuitenschule Aachen
1986 - 1992	Theodor-Heuss-Gymnasium, Essen-Kettwig
1993 - 1995	Gymnasium Essen-Werden
1995	Abitur

Studium

1995 – 2002	Studium der Humanmedizin an der WWU Münster
1997	Physikum
1998	1. Staatsexamen in Münster
2000	2. Staatsexamen in Münster
2002	3. Staatsexamen in Münster

Tätigkeiten nach dem Studium

- 2002-2004 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Gastroenterologie und
Stoffwechselkrankheiten und in der Abteilung für Kardiologie der
Kliniken Essen-Süd
- 01.04.2004 Approbation als Ärztin
- 2004 Assistenzärztin in der Abteilung für Visceral- und Gefäßchirurgie im
St. Josefs-Hospital in Cloppenburg



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

Medizinische Fakultät
- Ethikkommission -
- Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe -

Universität Münster · Medizinische Fakultät · Ethikkommission ·
48129 Münster

Herrn
PD Dr.med. G. Winde
Klinik für Allgemeine Chirurgie
Waldeyerstraße 1

48129 Münster,
Hausadresse: 13.12.97
Waldeyerstraße 27 Prof. Toe/Vo
48149 Münster
Telefon: Vermittlung (02 51) 83 - 0
Telefax: (02 51) 83 - 5 53 39
Telefon: Durchwahl (02 51) 83 - 5 52 90

hier

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission

Hier: Ihr Antrag vom 01.11.1997 (hier eingegangen am 20.11.1997): „Prospektive, kontrollierte Untersuchung zur Frage der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems als Erklärung für die Assoziation essentieller Hypertonie und multipler Nierenarterien.“

Sehr geehrter Herr Doktor Winde,

die Ethikkommission hat Ihren obengenannten Antrag auf ihrer Sitzung am 12.12.1997 ausführlich beraten, nachdem Sie und Herr Glodny Ihr Vorhaben erläutert hatten.

Die Kommission bittet Sie, die Zustimmung zur Studie von Herrn PD Doktor Vestring, Herrn Professor Willich und Herrn Professor Vetter noch einzureichen.

In der Kommission bestehen grundsätzlich weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung Ihres Vorhabens.
Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben das zu erhoffende gute Gelingen und würde es begrüßen, wenn sie über die Ergebnisse der Studie von Ihnen nach deren Abschluß unterrichtet würde.

Mit freundlicher Empfehlung

Ihr sehr ergebener

Prof. Dr. med. Richard Toellner
Vorsitzender der Ethikkommission



Medizinische Fakultät
- Ethikkommission -
- Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe -

Universität Münster - Medizinische Fakultät - Ethikkommission -
48129 Münster

Herrn
PD Dr.med. G. Winde
Klinik für Allgemeine Chirurgie
Waldeyerstraße 1

48129 Münster,
Hausadresse: 17.03.98
Waldeyerstraße 27 Prof.Hu/Rö
48149 Münster
Telefon: Vermittlung (02 51) 83 - 0
Telefax: (02 51) 83 - 5 53 39
Telefon: Durchwahl (02 51) 83 - 5 52 90

hier

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission

Hier: Ihr Antrag vom 01.11.1997 (hier eingegangen am 20.11.1997): „Prospektive, kontrollierte Untersuchung zur Frage der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems als Erklärung für die Assoziation essentieller Hypertonie und multipler Nierenarterien.“

Sehr geehrter Herr Doktor Winde,

am 06.03.1998 erhielten wir die noch einzureichende Zustimmung von PD Dr. Vestring, Prof. Willich und Prof.Vetter zur obengenannten Studie. Wir nehmen die Unterlagen zu den Akten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof.Dr.med.Dr.phil. Peter Hucklenbroich
Geschäftsführer der Ethikkommission



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie

DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. MED. N. SENNINGER

Universität Münster - Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie
48129 Münster

48129 Münster,

Hausadresse:
Waldeyerstraße 1
48149 Münster

Telefon: Vermittlung (02 51) 83 - 0
Telefax (02 51) 83-5 63 41
Telefon: Durchwahl (02 51) 83-5 63 01
- 5 63 02

zum Verbleib beim Patienten:

PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG **Prospektive kontrollierte Untersuchung zur Frage der Aktivierung** **des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems als Erklärung für die Assoziation** **essentielle Hypertonie und multiple Nierenarterien.**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden gebeten, an einer klinischen Studie teilzunehmen. Die folgenden Erklärungen sollen Sie eingehend über diese Studie informieren und Ihnen helfen, die Entscheidung über Ihre Teilnahme an der Studie zu treffen. Bei Ihnen wird oder wurde eine Gefäßdarstellung, eine sogenannte Angiographie, der Bauch-, Becken- oder Beinarterien durchgeführt. Diese ist bei Ihnen indiziert, Sie haben sich gemeinsam mit Ihrem Arzt dazu entschieden. Der mit Ihrer Durchführung beauftragte Radiologe hat uns informiert, daß Sie für eine Teilnahme an dieser Studie in Frage kommen.

Sie kommen deswegen in Frage, weil auf den Filmen bei Ihnen auch die Nierengefäße mit abgebildet wurden. Das geschieht bei dieser Untersuchung routinemäßig. Man weiß, daß 70% der Menschen für jede Niere ein versorgendes Blutgefäß besitzen, 30% haben auf einer Seite zwei oder mehr Nierengefäße. Bisher wurden diese Doppelbildungen für eine Variante des Normalen gehalten. Es hat sich aber herausgestellt, daß unter Patienten, die an einem Bluthochdruck leiden, die Häufigkeit der Doppelbildung mit bis zu 80% wesentlich größer ist als in der Normalbevölkerung. Der Grund für dieses gehäufte Auftreten ist bis heute unklar.

Diese Studie soll klären, ob Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem, dem hormonellen System, mit dem die Niere den Blutdruck reguliert, bei Vorliegen der Doppelbildung einen auch bei Ihnen evtl. erhöhten Blutdruck verursachen.

Wenn ja, wäre für diese Patienten in Zukunft wahrscheinlich eine wirkungsvollere und lebensverlängernde Therapie möglich, denn der Bluthochdruck ist z.B. eine der wichtigsten Ursachen für den Herzinfarkt und die wichtigste Ursache für den Schlaganfall, wogegen mit einer spezifischen Behandlung besser vorgebeugt werden könnte.

1. Ablauf der Studie:

Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen möchten, werden Sie, abhängig vom Ergebnis der Angiographie und dreier Blutdruckmessungen in Gruppen A, B, C, und D eingeteilt. Gruppe A werden Patienten mit einfacher Nierenarterie ohne Bluthochdruck, Gruppe B die Patienten mit einfacher Nierenarterie mit Bluthochdruck zugeteilt. Dies sind die beiden Vergleichsgruppen. Gruppe C besteht aus den Patienten mit Mehrfachversorgung einer Niere ohne Bluthochdruck, Gruppe D aus denen mit Mehrfachversorgung mit Bluthochdruck.

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit wird Ihnen zunächst durch eine Venenverweilkanüle einmal 10 ml Blut abgenommen. Danach erhalten Sie eine Dosis eines harntreibenden Medikamentes (Diuretikum, Furosemid 40 mg) und werden gebeten, eine halbe Stunde umherzugehen. Durch dieselbe Kanüle wird ein weiteres Mal 10 ml Blut abgenommen. Sie werden wieder gebeten, eine halbe Stunde umherzugehen, woraufhin Ihnen ein letztes Mal 10 ml Blut abgenommen werden und die Kanüle entfernt wird. Dieser sogenannte Furosemidtest ist ein in der Routine seit über 20 Jahren angewendeter Test zur Beurteilung der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems.

Die aufwendige Bestimmung der Hormone erfolgt dann in einem darauf spezialisierten Labor in der Inneren Medizin. Da diese Messungen auch in der Routine zur Abklärung von Hochdruckkrankheiten durchgeführt werden, teilen wir besondere Auffälligkeiten natürlich Ihnen und mit Ihrem Einverständnis auch Ihrem behandelnden Arzt mit, sofern es bei Ihnen von Wichtigkeit zu sein scheint. Mit dem Auftreten solcher Auffälligkeiten ist aber bei Ihnen nicht zu rechnen.

Zu Beginn der Untersuchung werden Sie vom Arzt gründlich untersucht, d.h. es erfolgt eine Erhebung Ihrer Krankengeschichte und eine körperliche Untersuchung. Der Arzt muß die bei Ihnen durchgeführten Laboruntersuchungen einsehen, um feststellen zu können, ob bei Ihnen nicht möglicherweise eine Kontraindikation gegen das Diuretikum besteht und Sie an der Studie daher doch nicht teilnehmen können.

2. Nebenwirkungen des Diuretikums

Die eigentliche Wirkung des Medikamentes ist hier als unerwünschte Nebenwirkung zu betrachten: Sie werden über zwei bis drei Stunden nach der Gabe einen vermehrten Harndrang verspüren.

Unter der Behandlung mit dem Medikament Furosemid sind folgende Nebenwirkungen bekannt geworden: Gelegentlich, wie bei jedem Medikament, allergische Reaktionen wie Juckreiz, Hautreaktionen u.a., darüberhinaus auch sehr selten der anaphylaktische Schock. Es sind Kreislaufbeschwerden bekanntgeworden, wie Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und verminderter Blutdruck. Magen-Darmbeschwerden, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, meist vorübergehende Ohrgeräusche und in sehr seltenen Fällen Bauchspeicheldrüsenentzündungen sind vorgekommen.

Nebenwirkungen, wie sie bei Langzeitbehandlung mit Furosemid zu erwarten sind, sind bei Ihnen nicht zu erwarten, da Sie das Medikament einmalig bekommen.

3. Vertraulichkeit der Daten und Einblicknahme in die Krankenakte:

Alle im Rahmen der Studie erhobenen personenbezogenen Daten werden entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Bestimmungen vertraulich behandelt. Eine Weitergabe der personenbezogenen Daten erfolgt nicht, die wissenschaftliche Auswertung erfolgt anonymisiert, d.h. ohne Angabe Ihres Namens, lediglich mit Ihren Initialen versehen.

Die Ergebnisse können in Form einer wissenschaftlichen Arbeit veröffentlicht werden. Die Anonymität der Studienteilnehmer ist selbstverständlich auch in diesem Fall gewahrt.

4. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig!

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere Behandlung zurücktreten. Wenn Sie noch weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie

DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. MED. N. SENNINGER

Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie
48129 Münster

Einverständniserklärung

48129 Münster,

Hausadresse:
Waldeyerstraße 1
48149 Münster

Telefon: Vermittlung (02 51) 83 - 0

Telefax (02 51) 83-5 63 41

Telefon: Durchwahl (02 51) 83-5 63 01
-5 63 02

Name des Patienten:

Geburtsdatum

Ich bin von Dr. _____ heute darüber informiert worden, daß mir 30 ml Blut zu diagnostischen Zwecken entnommen werden sollen. Außerdem soll mir eine Dosis eines harntreibendes Medikamentes (Furosemid 40 mg) intravenös verabreicht werden.

Das entnommene Blut soll für rein wissenschaftliche Zwecke Verwendung finden. Hierfür wird nicht mehr Blut entnommen, als erforderlich ist.

Mir wird zugesichert, daß die gewonnenen Proben nicht kommerziellen Zwecken dienen.

Ferner bleibt die ärztliche Schweigepflicht selbstverständlich gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Ich bin damit einverstanden, daß mein Blut, das bei der oben erwähnten diagnostischen Maßnahme entnommen wird, für rein wissenschaftliche Zwecke verwendet wird.

Ich bin darüber aufgeklärt, daß ich mein Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich jederzeit widerrufen kann.

Ein Exemplar des Aufklärungsbogens habe ich erhalten.

Münster, den

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes

V