

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Erfahrungen mit der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung in einem interdisziplinär selektierten Patientenkollektiv

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ammar Moubayed
aus Flensburg

Hamburg 2016

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: *20.12.2016*

Seite

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: *Prof. Dr. Karsten Sydow*

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: *Prof. Dr. Ulrich Wenzel*

1.1	Diagnostik des arteriellen Hypertonus	4
1.2	Einteilung des arteriellen Hypertonus	5
1.2.1	Primärer arterieller Hypertonus	5
1.2.1	Sekundärer arterieller Hypertonus	6
1.2.1	Therapieresistenter arterieller Hypertonus	7
1.3	Pathophysiologie	7
1.4	Therapie des arteriellen Hypertonus	8
1.5	Anatomie der Nierenarterie	9
1.6	Studienlage	11
1.6.1	Symplicity HTN-1	11
1.6.2	Symplicity HTN-2	13
1.6.3	Symplicity HTN-3	15
1.6.4	Weitere Effekte der renalen Denervierung	16
1.7	Biomarker	18
1.7.1	Natrikale Peptide	18
1.7.2	Troponin	19
1.7.3	Middletoner prodrugs	19
1.7.4	Suppression of tumorigenicity-2	20
1.7.5	Galectin-3	20
1.8	Ziele der Arbeit	21
2	MATERIAL UND METHODEN	22
2.1	Studiendesign	22
2.1.1	Einschlusskriterien	22

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	4
1.1 Diagnostik des arteriellen Hypertonus.....	4
1.2 Einteilung des arteriellen Hypertonus.....	5
1.2.1 Primärer arterieller Hypertonus	5
1.2.2 Sekundärer arterieller Hypertonus	6
1.2.3 Therapieresistenter arterieller Hypertonus.....	7
1.3 Pathophysiologie	7
1.4 Therapie des arteriellen Hypertonus.....	8
1.5 Anatomie der Nierenarterie	9
1.6 Studienlage	11
1.6.1 <i>Symlicity</i> HTN-1.....	11
1.6.2 <i>Symlicity</i> HTN-2.....	13
1.6.3 <i>Symlicity</i> HTN-3.....	15
1.6.4 Weitere Effekte der renalen Denervierung	16
1.7 Biomarker	18
1.7.1 Natriuretische Peptide	18
1.7.2 Troponin.....	19
1.7.3 Midregionales proAdrenomedullin.....	19
1.7.4 <i>Suppression-of-tumorigenicity-2</i>	20
1.7.5 Galectin-3	20
1.8 Ziele der Arbeit	21
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 Studiendesign	22
2.1.1 Einschlusskriterien	22

2.1.2	Ausschlusskriterien	23
2.1.3	Rekrutierung und Boardbeschluss	23
2.1.4	Ethik	23
2.1.5	Aufklärung und Einwilligung.....	24
2.1.6	Zeitlicher Ablauf.....	24
2.2	Methoden	25
2.2.1	<i>Soarian Clinicals</i>	25
2.2.2	Anamnese.....	25
2.2.3	Demographische Variablen	26
2.2.4	Blutdruckmessung	27
2.2.5	12-Kanal-Elektrokardiogramm.....	28
2.2.6	Laborchemische Analysen	28
2.2.7	Biomarker.....	30
2.2.7.1	BNP.....	30
2.2.7.2	NT-proBNP	31
2.2.7.3	Hochsensitives Troponin I.....	31
2.2.7.4	MR-proADM.....	32
2.2.7.5	MR-proANP.....	32
2.2.7.6	ST2.....	33
2.2.7.7	Galectin-3	33
2.2.8	Renale Sympathikusdenervierung	34
2.2.9	Denervierungskatheter	36
2.2.10	Datenverarbeitung und statistische Auswertung	37
3	ERGEBNISSE.....	39
3.1	Demographische Übersicht.....	39
3.2	Blutdruckentwicklung	40
3.3	Medikation	45
3.4	12-Kanal-Elektrokardiogramm.....	46
3.5	Laborparameter	48
3.6	Biomarker	49
3.7	Denervierungsparameter	53
3.8	Komplikationen.....	53

4 DISKUSSION.....	54
4.1 Kritische Auseinandersetzung	60
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	61
6 SUMMARY.....	62
7 LITERATURVERZEICHNIS	63
8 LEBENSLAUF	79
9 DANKSAGUNG.....	80
10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

±	Standardabweichung
°C	Grad Celsius
µg/l/h	Mikrogramm pro Liter pro Stunde
A.	Arterie
Aa.	Arterien
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADM	Adrenomedullin
ANP	Natriuretisches Peptid Typ A
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin 1
BACH	Biomarker bei akuter Herzinsuffizienz
BMI	Körpermasseindex
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase vom Typ MB
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzym-verbundener-Immunoassay
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
F	French
g	Gramm
GCP	Gute klinische Praxis
GEP	Gute epidemiologische Praxis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL-Cholesterin	Lipoprotein hoher Dichte

HF-ACTION	Kontrollierte Studie des Herzversagens unter körperlicher Anstrengung
HOMA-IR	Model der Bewertung einer Insulinresistenz
HsTnl	Hochsensitives Troponin I
HTN	Hypertonus
HWZ	Halbwertszeit
ICAM-1	Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
INR	Internationale normalisierte Ratio
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-Cholesterin	Lipoprotein niedriger Dichte
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minuten
ml/min	Milliliter pro Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA	Studie über Determinanten und Trend-Überwachung für kardiovaskuläre Erkrankungen
MR-proADM	Midregionales proAdrenomedullin
MR-proANP	Midregionales pro-atriales-natriuretisches Peptid
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
n	Anzahl
n.s.	Nicht signifikant
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nm	Nanometer
nmol/l	Nanomol pro Liter
Non-Responder	Patient, welcher nicht auf die Therapie anspricht
NT-proBNP	N-terminales pro-natriuretisches Peptid Typ B
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pmol/l	Pikomol pro Liter

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDN	Renale Denervierung
Responder	Patient, welcher auf die Therapie anspricht
RF	Niederfrequente Funkwellen
RI	Resistenz Index
RLE	Relative Lichteinheiten
rpm	Umdrehungen pro Minute
s	Sekunden
sFLT-1	Lösliche Fms-ähnliche-Tyrosin-kinase-1
ST2	<i>Suppression-of-tumorigenicity-2</i>
TRACE	Zeitaufgelöste Verstärkung der Kryptat Emission
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
V.	Vene
VCAM-1	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1
Vv.	Venen
z.B.	Zum Beispiel
μl	Mikroliter
Ω	Ohm

1 EINLEITUNG

Der arterielle Hypertonus ist in den westlichen Nationen eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (1). Der Hypertonus geht mit einer erhöhten Mortalität einher (2). Die Prävalenz ist im internationalen Vergleich sehr unterschiedlich und erreicht eine Spannweite von 3% in Indien und bis zu 60% in Deutschland. In Deutschland erreichen nur 5 bis 17% der Hypertoniker eine optimale Blutdruckeinstellung (3). Die Leitlinien empfehlen einen Zielwert von ≤ 140 mmHg systolisch für Patienten mit niedrigem bis moderatem kardiovaskulären Risiko bzw. bei einem vorhandenen Diabetes mellitus, einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer chronischen Nierenerkrankung (4). Bei älteren Patienten (>80 Jahre) wird ein Blutdruck von ≤ 150 mmHg systolisch empfohlen. Neben einer tatsächlichen Therapieresistenz, unterscheidet man eine sogenannte Pseudoresistenz, beispielsweise durch mangelnde Compliance der Patienten, situativ erhöhte Blutdruckwerte im Sinne eines Weißkittelhypertonus oder bei inadäquater Medikamentenkombination (5). Da jede Erhöhung des Blutdrucks um 10 bis 20 mmHg mit einer Verdopplung der kardiovaskulären Mortalität einhergeht, bleiben viele Patienten therapiebedürftig (6). Mögliche sekundäre Ursachen einer Therapieresistenz sind zum Beispiel (z.B.) Nierenarterienstenosen, Nebennierentumore, Hyperthyreose und ein primärer Hyperaldosteronismus.

1.1 Diagnostik des arteriellen Hypertonus

Die Befunderhebung beginnt in der Regel mit einer ausführlichen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung mit nicht-invasiver Blutdruckmessung an beiden Armen, wobei der höhere Blutdruck maßgeblich ist. Die Blutdruckmessung unterliegt häufig situativen Einflüssen und hat mögliche falsch-positive Werte zur Folge. Um die Fehlerquellen möglichst gering zu halten, empfiehlt sich eine häusliche Selbstmessung und eine ambulante Langzeit-Blutdruckmessung (7).

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung steht die Laboruntersuchung im Vordergrund. Insbesondere Elektrolyte, Nierenfunktionsparameter, Blutbild, Cholesterin, Blutzucker sowie der Hormonstatus sind von großer Bedeutung, um eine mögliche sekundäre Ursache auszuschließen. Ein Urinstatus kann durch Nachweis einer Proteinurie

oder Hämaturie Anhalt für eine Nephropathie als Endorganschädigung geben. Mittels Elektrokardiogramm (EKG) oder transthorakaler Echokardiographie können eine linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion oder eine Dilatation der *Aorta ascendens* erfasst werden.

Bei Patienten mit bestehendem Hypertonus empfiehlt sich zur Erfassung von Endorganschäden auch eine augenärztliche Fundusdiagnostik. Bei neu aufgetretenem Hypertonus lässt sich häufig eine hypertensive Retinopathie feststellen, wohingegen bei dem chronischen Leiden eine Netzhautischämie (*Cotton-Wool-Herde*), Exsudation und Blutungen ins Netzhautparenchym zusätzlich diagnostiziert werden können. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einer hypertensiven Retinopathie ein zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben (8).

Die Doppler-Sonographie hat sich als Untersuchungsmethode für den Verdacht auf eine Nierenarterienstenose bewährt (9). Sie ist nicht-invasiv und erlaubt die Klassifikation einer möglicherweise bestehenden Stenose über den Resistenz Index (RI) und die Flussgeschwindigkeit. Im Idealfall sollte der RI nicht über 0,8 und die Flussgeschwindigkeit nicht über 180 cm/s liegen. Als weiterführende Diagnostik steht alternativ eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) der Nieren und Nierenarterien zur Verfügung.

1.2 Einteilung des arteriellen Hypertonus

1.2.1 Primärer arterieller Hypertonus

Der primäre arterielle Hypertonus ist definiert als erhöhter Blutdruck, bei dem keine eindeutigen Ursachen vorhanden sind. Üblicherweise beginnt ein Hypertonus ab dem 30. Lebensjahr und stellt eine multifaktorielle Erkrankung dar, welche häufig durch teilweise beeinflussbare Faktoren wie Rauchen, Ernährungsdefizite, Immobilität und erniedrigte Kalium- und Kalziumaufnahme begünstigt wird (10, 11). Als nicht beeinflussbare Faktoren eines primären arteriellen Hypertonus gelten unter anderem genetische Faktoren, wie beispielsweise Modifikationen im ATP2B1-Gen sowie das Alter (12).

1.2.2 Sekundärer arterieller Hypertonus

Bei ca. 10% aller Hypertonus-Patienten liegt ein sekundärer arterieller Hypertonus vor. Dieser versteht sich als Folge einer anderen Grunderkrankung. Häufigste Ursachen eines sekundären Hypertonus sind das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom, eine chronische Nierenerkrankung, ein primärer Hyperaldosteronismus sowie eine Nierenarterienstenose (13-15).

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom hat die häufigste Prävalenz bei Patienten mit einem sekundären arteriellen Hypertonus. Es wird daher in den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga empfohlen, bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus, entsprechender/-n Anamnese/Risikofaktoren oder aufgehobener Tag-/Nacht-Rhythmik in der Langzeit-Blutdruckmessung ein Schlafapnoe-Screening durchzuführen. Häufige Ursachen eines Schlafapnoe-Syndroms sind Adipositas und genetische Prädisposition (16). Die Patienten berichten in der Regel über Tagesmüdigkeit, morgendlichen Schwindel, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen. Ergänzt werden die Symptome meist von den Angehörigen, welche ein lautes Schnarchen mit abrupten Pausen beschreiben.

Die chronische Niereninsuffizienz ist nicht nur Ursache eines arteriellen Bluthochdruckes, sondern häufig auch eine Komplikation im Sinne eines hypertensiven Endorganschadens (hypertensive Nephropathie). Ein zu hoher Blutdruck kann die Nierenstammarterie sowie die Glomeruli schädigen. Dies führt zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit vermehrter Salzretention und somit zu einer weiteren Erhöhung des Blutdrucks (17). Bedingt durch den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Bluthochdruck, erreichen trotz einer medikamentösen Mehrfachkombination weniger als 15% der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung die vorgegebenen Zielwerte (17).

Bei etwa 10% der Patienten mit arteriellem Hypertonus findet sich ein primärer Hyperaldosteronismus (18). Dieser wird in der Regel durch eine beidseitige idiopathische Hyperplasie oder ein einseitiges Adenom der Nebenniere verursacht. Die Diagnose wird häufig aufgrund einer Hypokaliämie gestellt, kann jedoch bei ca. 50% aller Patienten mit normalen Kalium-Konzentrationen einhergehen (18).

Eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose (Stenosegrad >50%) kommt bei etwa 14% der Patienten mit arteriellen Hypertonus im Alter von >65 Jahren vor (19, 20). Seltene Ursachen für einen sekundären Hypertonus sind ein Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, eine Hyperthyreose, Vaskulitiden oder eine kongenitale Aortenisthmusstenose.

1.2.3 Therapieresistenter arterieller Hypertonus

Der therapieresistente arterielle Hypertonus wird von der *European Society of Cardiology (ESC)* und der *European Society of Hypertension (ESH)* dann als therapieresistent bezeichnet, wenn durch Änderungen des Lebensstils und den Einsatz einer Kombination von mindestens 3 Antihypertensiva (inklusive eines Diuretikums) der systolische Blutdruck nicht auf den Zielwert von <140 mmHg gesenkt werden kann (4). Bevor die definitive Diagnose eines therapieresistenten Hypertonus gestellt wird, sollte der Nachweis eines echten arteriellen Hypertonus erbracht werden. Durch eine Langzeit-Blutdruckmessung kann ein sogenannter Weißkittelhypertonus ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit Verdacht auf einen therapieresistenten arteriellen Hypertonus sollte eine umfangreiche Diagnostik hinsichtlich einer sekundären Ursache des Hypertonus angestrebt werden.

1.3 Pathophysiologie

Die Aktivität des sympathischen Nervensystems beeinflusst die Blutdruckregulation und kann bei Überaktivität eine Ursache für Bluthochdruck sein (21). Renale sympathische Nervenfasern entspringen dem sympathischen Grenzstrang auf Höhe von Brustwirbelkörper 10 bis Lendenwirbelkörper 2 und umspannen netzartig die Nierenarterien. Es finden sich in diesem Bereich sowohl afferente als auch efferente Nervenfasern, welche bis in die *Adventitia* der Nierenarterien reichen.

In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen zeigte sich, dass die Aktivität des gesamten sympathischen Nervensystems maßgeblich von den Afferenzen der renalen Nervenfasern bestimmt wird (22). Diese wiederum werden durch eine Reduktion der Sauerstoff-Konzentration oder eine Steigerung der Aldosteron-Konzentration über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) stimuliert. Die Efferenzen hingegen aktivieren die Alpha1- und Beta1b-Adrenorezeptoren, was zu einer vermehrten Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat und zu einer vermehrten tubulären Natriumresorption führt (23).

Außerhalb der Niere kommt es durch die efferenten Nervenfasern in der Leber zur Glukoneogenese, am Herzen zur linksventrikulären Hypertrophie und an den Gefäßen zur Vasokonstriktion mit vermehrter Arteriosklerose.

Die zahlreichen Auswirkungen des sympathischen Nervensystems auf den Blutdruck machen es somit zu einem möglichen Ziel für therapeutische Ansätze. Dies wurde bereits im Jahr 1931 in Ermangelung von adäquaten medikamentösen Therapieansätzen durch eine operative subdiaphragmatische Splanchniektomie therapeutisch genutzt (24). Durch den Eingriff konnten Blutdrucksenkungen von 50 bis 70 mmHg erreicht werden. Da dieser Eingriff jedoch nicht selektiv genug war, traten zahlreiche Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel, Synkopen, erektile Dysfunktion, Inkontinenz und Ileus auf. Die Entwicklung neuer Antihypertensiva und die Vielzahl der Nebenwirkungen hatten zur Konsequenz, dass die subdiaphragmatische Splanchniektomie nur noch als *ultima ratio* durchgeführt wurde. In den vergangenen Jahren wurden die Grundlagen dieses Therapieansatzes wiederaufgenommen und in Form der interventionellen renalen Denervierung (RDN) modifiziert angewendet.

1.4 Therapie des arteriellen Hypertonus

Die Therapie des arteriellen Hypertonus beginnt zunächst mit allgemeinen Maßnahmen wie Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und die Beendigung des Rauchens. Da diese Änderungen jedoch langfristig eingehalten werden müssen, ist dafür eine gute Compliance seitens der Patienten zwingend erforderlich (25). Sollten die allgemeinen Maßnahmen keine Reduktion des Blutdrucks zur Folge haben, muss eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden. Üblicherweise wurde eine Monotherapie bei Patienten mit milder Blutdruckerhöhung oder niedrigem bis moderatem kardiovaskulären Risiko empfohlen. Die Kombination aus zwei antihypertensiven Medikamenten ist bei Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten oder hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko zu erwägen (26). Die aktuellen Richtlinien der *ESH* und *ESC* sprechen hier den fünf großen Substanzklassen gleichermaßen Bedeutsamkeit zu (4). Hierzu gehören Diuretika, Betablocker, Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten (AT1-Rezeptor-Antagonisten), Kalzium-Antagonisten und Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer, 4). Der Vorteil einer Kombinationstherapie liegt in der additiven antihypertensiven Wirkung der einzelnen Substanzen bei gleichzeitiger Minimierung potentiell unerwünschter Wirkungen (27).

1.5 Anatomie der Nierenarterie

Die Blutversorgung der Niere ist für den menschlichen Organismus von entscheidender Bedeutung. Bis zu 1.600 Liter durchströmen die Niere täglich, um die vielfältigen Funktionen des Organs zu ermöglichen (28). Die abdominelle Aorta gibt ab Höhe von Lendenwirbelkörper 2 die beiden *Arteriae (Aa.) renales* ab, wobei die rechte Nierenarterie etwas kaudaler entspringt (29, Abbildung 1). Die *Arteria (A.) renalis dextra* ist ca. 3-5 cm lang und zieht dorsal der *Vena (V.) cava inferior* zur rechten Niere, wohingegen die *A. renalis sinistra* mit 1-3 cm deutlich kürzer ausfällt (28). Trotz des geringen Gewichtes von 300 g pro Niere, benötigt das Organ ca. 25% des Herzminutenvolumens (30). Die Nierenarterien sichern einerseits als *Vasa privata* die für den Nierenstoffwechsel erforderliche Substrat- und Sauerstoffzufuhr, sie stellen aber andererseits als *Vasa publica* auch das Blut für die Filterfunktion der Nieren zur Verfügung (30). Während bei Lunge und Leber auf der Zuflusseite *Vasa privata* und *Vasa publica* als getrennte Gefäße verlaufen, sind die Nierenarterien gleichzeitig *Vasa publica* und *Vasa privata*. Das arterielle Blut beider Nieren fließt über die jeweilige *A. renalis* zu und über eine gleichnamige Vene wieder ab, wobei die Nierenvene kaudal der Arterie lokalisiert ist (31).

Arterielle Varianten sind in der Niere im Vergleich zu anderen Gefäßabschnitten sehr häufig. Akzessorische Gefäße sind besonders verbreitet, bis zu 24% aller Patienten haben mehr als eine Nierenarterie pro Seite, in 5% aller Fälle sind diese auf beiden Seiten und in 0,9% aller Fälle gibt es mehr als zwei Arterien pro Niere (32). Doppelarterien sind dabei häufiger als aortennahe Aufspaltungen. Wenn größere Äste der Nierenarterien in einiger Entfernung vom Hilus selbständig in die Nierenpole einfließen, spricht man von Polararterien.

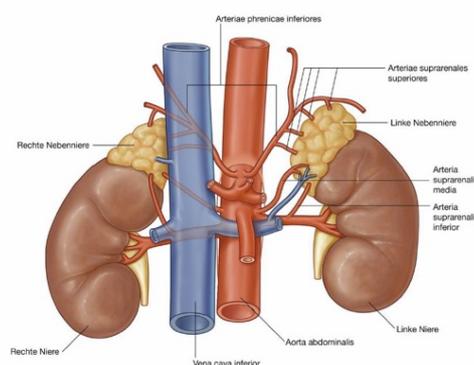


Abbildung 1: Darstellung der Gefäßverhältnisse der Niere

(Drake, Vogel, Mitchell-Grays Anatomie für Studenten, 2007, Elsevier Verlag)

Die sympathischen, nicht myelinisierten Nervenfasern entspringen dem zentralen Nervensystem auf Höhe der Brust- bzw. Lendenwirbelkörper 10 bis 2 und ziehen zu den kranial gelegenen Anteilen der *Adventitia* (33, Abbildung 2).

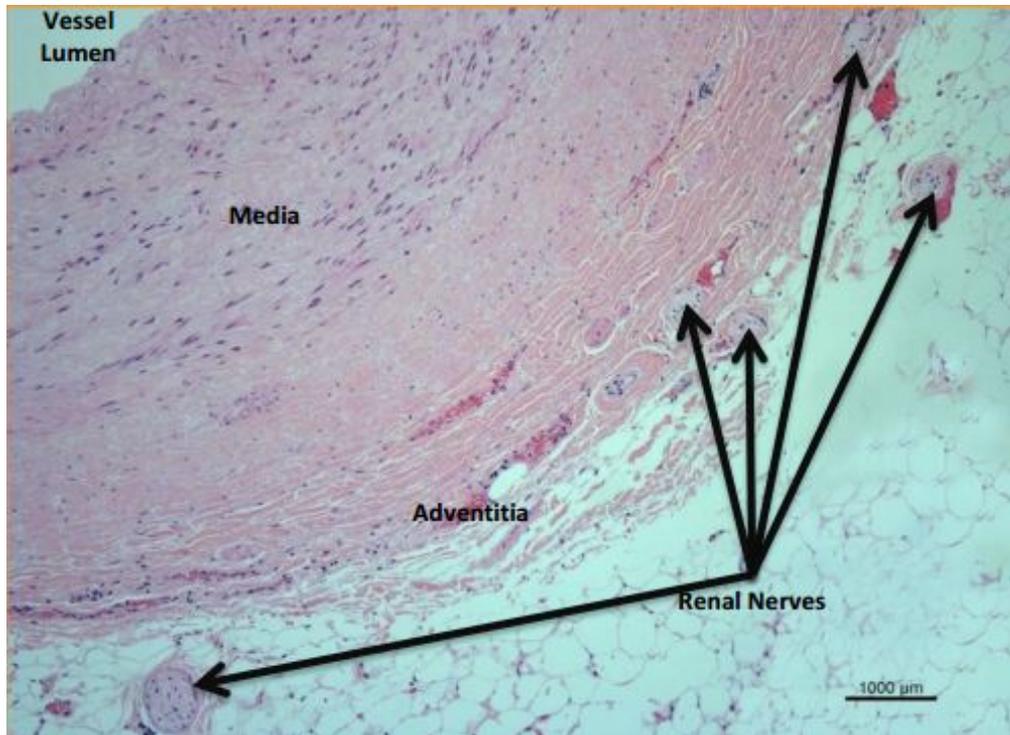


Abbildung 2: Histologische Darstellung der *Adventitia* der Nierenarterie
(Circulation: Cardiovascular Interventions 2013;6:184-197)

1.6 Studienlage

Die RDN ist ein kathetergestützter, minimal-invasiver Eingriff, welcher bei Patienten mit therapieresistentem arteriellen Hypertonus zum Einsatz kommt. Über eine perkutan platzierte Schleuse wird ein selektiver Katheter genutzt, um zur Nierenarterie vorzudringen. Nach einer Angiographie der Nierenarterien wird der *Symlicity*-Katheter an die Wand einer geeigneten Arterie platziert. Pro Nierenarterie werden möglichst viele Ablationspunkte in helikaler Form (ventral, apikal, dorsal und kaudal) gesetzt, um somit eine vollständige Aufhebung der Kontinuität der sympathischen Nervenfasern zu gewährleisten. Die Dauer des Eingriffes beträgt ca. 40 bis 60 Minuten (min).

Die Wirksamkeit der RDN wurde in 3 multizentrischen Studien untersucht, *Symlicity* HTN-1 (Hypertonus-1), HTN-2 und HTN-3. Zahlreiche weitere Studien befassen sich mit den systemischen Effekten der RDN.

1.6.1 *Symlicity* HTN-1

Ziel der Studie

Die erste Studie über die RDN war eine multizentrische, nicht-randomisierte *first-in-man* Studie, welche über den Verlauf von 12 Monaten das Verfahren hinsichtlich Sicherheit und Effizienz überprüfen sollte (34).

Charakteristika der Studienpopulation

Die Studie hatte ursprünglich eine Patientenzahl von n=50, jedoch wurden 5 Patienten aufgrund einer Nierenarterienstenose nicht behandelt und konnten somit als Kontrollgruppe verwendet werden (34). Die Patienten mussten einen Blutdruck von ≥ 160 mmHg systolisch vorweisen, welcher sowohl ambulant als auch in der Langzeit-Blutdruckmessung festgehalten wurde. Weiterhin mussten mindestens 3 Antihypertensiva und eine GFR von >45 ml/min vorhanden sein (34).

Wirksamkeit des Eingriffes

Nach 12 Monaten zeigte sich eine Blutdruckreduktion von 27/17 mmHg im Mittel. Der Verlauf der Blutdrucksenkung wurde mit -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11, und -27/-17 mmHg bei jeweils 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten angegeben (34). Dem gegenüber stand der Blutdruckanstieg bei den 5 nicht behandelten Patienten von +26/+17 mmHg nach 9 Monaten. Die GFR blieb bei der Mehrzahl der Patienten unverändert, bei 6 von 25 Patienten kam es zur GFR-Steigerung von 20% oder mehr. Die Reduktion der Sympathikusaktivität durch die RDN konnte durch eine signifikante Reduktion des renalen Noradrenalin-Überschusses um 47% (n=10) bestätigt werden und korrelierte mit einer Blutdruckreduktion (-22/-11 mmHg) nach 6 Monaten (34).

Unerwünschte Nebenwirkungen

Es wurde unmittelbar vor dem Eingriff und unmittelbar danach, sowie 14-30 Tage postinterventionell eine renale Angiographie durchgeführt, um eventuelle Schäden an den Nierengefäßen aufzudecken (34). Ein MRT der Nierenarterien vervollständigte die Diagnostik 6 Monate nach der Intervention. Die Eingriffe verliefen bei 43 von 45 Patienten ohne Komplikation (34). Ein Patient erlitt eine Dissektion bei der Platzierung des Katheters in der Nierenarterie, welche einen Abbruch der Prozedur zur Folge hatte und eine Stentimplantation nötig machte. Bei einem weiteren Patienten kam es im Bereich der femoralen Punktionsstelle zu einem Pseudoaneurysma. In einem Fall kam es zu einer Reduktion der GFR von über 20% bei gleichzeitigem Abfall des Blutdrucks von über 70 mmHg (34).

1.6.2 Symplicity HTN-2

Ziel der Studie

Die zweite *Symplicity*-Studie diente dazu, die RDN randomisiert und kontrolliert hinsichtlich Sicherheit und Effizienz zu überprüfen (35).

Charakteristika der Studienpopulation

Es wurden 106 Teilnehmer eingeschlossen, welche zwischen 18 und 85 Jahre alt waren und einen systolischen Blutdruck von mindestens 160 mmHg, trotz der Behandlung mit mindestens 3 Antihypertensiva, aufwiesen. Patienten mit einer GFR von <45 ml/min, Diabetes mellitus Typ I, Kontraindikation gegen die Durchführung einer MRT-Untersuchung, relevanten Herzklappenerkrankung, Schwangerschaft, Nierenarterienstenose, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Ereignissen in den letzten 6 Monaten wurden von der Studie ausgeschlossen (35). Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen eines Screeningverfahrens gebeten zweimal täglich den Blutdruck zu messen und zu dokumentieren. Sollte der Blutdruck nicht dem Mindestwert von ≥ 160 mmHg entsprechen, wurden die Patienten nicht für den Eingriff zugelassen. Die 106 Studienteilnehmer wurden zufällig einer interventionellen Gruppe, bestehend aus 52 Patienten sowie einer Kontrollgruppe, bestehend aus 54 Patienten, zugewiesen. Die Kontrollgruppe wurde lediglich medikamentös therapiert, während die interventionelle Gruppe zusätzlich eine renale Sympathikusdenervierung erhielt (35).

Wirksamkeit des Eingriffes

Der Blutdruck zum Untersuchungsbeginn lag im Mittel bei 178/96 mmHg trotz der Einnahme von im Mittel 5,3 antihypertensiven Substanzen (35). Nach 6 Monaten kam es in der renalen Denervierungsgruppe zu einer Blutdruckreduktion von 32/12 mmHg bei der Praxismessung und 20/12 mmHg bei der häuslichen Messung, wohingegen die Kontrollkohorte keine signifikante Veränderung in den Werten der Praxismessung und eine moderate Steigerung in der häuslichen Messung verzeichnete (35).

Es kam in der renalen Denervierungsgruppe zu einer Medikamentenreduktion bei 20% der Patienten, in der Kontrollgruppe änderte sich der Medikationsumfang nicht. Etwa bei einem Viertel der Patienten wurde ein Anstieg (>20%) der GFR in Folge der RDN beobachtet, wohingegen bei einem Patienten ein Abfall der GFR (>20%) auftrat (35). Die Ansprechrate des Verfahrens wurde durch eine Blutdrucksenkung von ≥ 10 mmHg systolisch definiert und wurde mit 70% angegeben (35).

Unerwünschte Nebenwirkungen

Auch in der zweiten *Symlicity*-Studie kam es zu keinen schweren Komplikationen, lediglich ein Patient erlitt ein Pseudoaneurysma, welches durch manuelle Kompression behandelt wurde (35). Durch Messung von Cystatin-C und Kreatinin konnte kein Unterschied der Nierenfunktion zwischen Interventions- und Kontrollkohorte gezeigt werden. Als nicht schwerwiegende Komplikationen nach RDN traten bei jeweils einem Patienten Rückenschmerzen, ein postinterventioneller Blutdruckabfall, eine Harnwegsinfektion sowie ein verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund von Parästhesien auf. Bei den restlichen Patienten zeigten sich duplexsonographisch, magnetresonanz- oder computertomographisch keine erkennbaren Veränderungen an den behandelten Nierengefäßen, insbesondere ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen von Nierenarterienaneurysmata oder signifikanten Stenosen (35).

1.6.3 *Symlicity* HTN-3

Ziel der Studie

Die dritte *Symlicity*-Studie diente dazu, die RDN randomisiert und kontrolliert im Vergleich mit einer Scheinbehandlung zu untersuchen (36).

Charakteristika der Studienpopulation

Es wurden 535 Teilnehmer eingeschlossen, welche zwischen 18 und 80 Jahre alt waren und einen systolischen Blutdruck von mindestens ≥ 160 mmHg, trotz der Behandlung mit mindestens 3 Antihypertensiva, aufwiesen (36). Patienten mit einer GFR von unter 45 ml/min, Nierenarterienstenose, oder vorangegangener RDN wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen eines Screeningverfahrens untersucht, sowohl der ambulante Blutdruck als auch die Medikation wurden aufgenommen. Nach einer zweiwöchigen Pause wurde ein zweites Screening durchgeführt, um eine mögliche suboptimale, vorangegangene Medikamenteneinnahme aufzudecken. Entsprechend dem Blutdruck nicht dem Mindestwert von ≥ 160 mmHg, wurden die Patienten nicht für den Eingriff zugelassen. Die 535 Studienteilnehmer wurden zufällig einer interventionellen Gruppe, bestehend aus 350 Patienten sowie einer Scheinprozedur-Gruppe, bestehend aus 169 Patienten, zugewiesen. Die Scheinbehandlung bestand aus einer renalen Angiographie ohne Denervierungstherapie unter Sedierung und einem zusätzlichen Sinnesentzug durch Augenbinde und Musik.

Wirksamkeit des Eingriffes

Der Blutdruck zum Untersuchungsbeginn lag im Mittel bei 180 mmHg systolisch ambulant sowie 159 mmHg systolisch in der Langzeit-Blutdruckmessung, trotz der Einnahme von im Mittel 5 antihypertensiven Substanzen (36). Nach 6 Monaten kam es nach der RDN zu einer Blutdruckreduktion von 14 mmHg systolisch bei der ambulanten Messung und 7 mmHg bei der Langzeit-Blutdruckmessung (36). Dem gegenüber stand die Scheinprozedur mit einer Reduktion von 12 mmHg systolisch ambulant sowie 5 mmHg systolisch im Langzeit-

Blutdruckprofil (36). Die Differenz der Blutdruckreduktion zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

Unerwünschte Nebenwirkungen

In der dritten *Symlicity*-Studie kam es bezüglich der Sicherheit des Verfahrens zu keinem signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen (36). In der Gruppe der RDN ereigneten sich über den Verlauf von 6 Monaten 2 Todesfälle, welche jedoch in keinen Zusammenhang mit der Denervierung gebracht werden konnten (36). In der Gruppe der RDN kam es außerdem zu 6 Myokardinfarkten, einer vaskulären Komplikation, welche periinterventionell behandelbar war, 9 hypertensiven Krisen, 4 Insulten, einer Nierenarterienstenose sowie 14 Krankenhausaufnahmen, von denen 9 aufgrund von neu diagnostizierter Herzinsuffizienz und 5 aufgrund von Vorhofflimmern erfolgten (36). Es kam in keinem der beiden Studienarmen zu einer chronischen Nierenerkrankung, jedoch kam es bei 9 Patienten, welche die Denervierung erhielten, zu einer zeitweiligen Kreatinerhöhung, welche als ein Anstieg von über 50% des Ausgangswertes definiert wurde (36).

In der Gruppe der Scheinbehandlungen kam es zu einem Todesfall, 3 Myokardinfarkten, 9 hypertensiven Krisen, 2 Insulten und 4 Krankenhausaufnahmen, von denen 3 aufgrund von neu diagnostizierter Herzinsuffizienz und eine aufgrund von Vorhofflimmern erfolgte (36). Es kam bei einem Patienten zu einer Kreatinerhöhung.

1.6.4 Weitere Effekte der renalen Denervierung

Neben der Blutdruckreduktion wurden zahlreiche weitere Effekte der RDN untersucht und beschrieben. Hierzu zählen positive Veränderungen des Glukosestoffwechsels, des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms und der linksventrikulären Hypertrophie (37, 38). Zudem wurde die Indikationsstellung im Rahmen von Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder rezidivierenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen diskutiert. Exemplarisch wird eine Studie von Mahfoud et al. zum Effekt der RDN auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinresistenz vorgestellt (39). Zu diesem Zweck wurden 50 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, wovon 37 eine RDN erhielten und 13 Patienten als Kontrollkohorte dienten. Nach 3 Monaten wurde die Nüchtern-Glukose-Konzentration

ermittelt, welche im Schnitt von 118 mg/dl auf 108 mg/dl gefallen war. Die Insulin-Konzentration fiel von 20,8 μ U/ml auf 9,3 μ U/ml, dementsprechend fiel die C-Peptid-Konzentration von 5,3 ng/ml auf 3,0 ng/ml und das Model der Bewertung einer Insulinresistenz (HOMA-IR) fiel von 6,0 auf 2,4 (39). In der Kontrollgruppe stieg die Nüchtern-Glukose-Konzentration von 118 mg/dl auf 119 mg/dl, der HOMA-IR und das C-Peptid veränderten sich nicht signifikant. Insgesamt zeigte sich, dass der Glukosestoffwechsel durch eine RDN günstig beeinflusst wurde (39).

Eine weitere Studie von Mahfoud et al. untersuchte den Effekt der RDN auf die Linksherzhypertrophie über den Verlauf von 6 Monaten (40). Es wurden 72 Patienten in jeweils zwei Gruppen unterteilt, 55 Patienten kamen in die Denervierungsgruppe, 17 Patienten wurden der Kontrollgruppe zugewiesen. Ein kardiales MRT wurde vor sowie 6 Monate nach Denervierung durchgeführt. In der Gruppe der Denervierung zeigten sich eine Reduktion der linksventrikulären Masse von 7,1% sowie eine gesteigerte Ejektionsfraktion von 43% auf 50% (40). Diese Änderungen konnten in der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden. Neben der bekannten Blutdruckreduktion zeigte sich in dieser Studie somit erstmals ein positiver RDN-Einfluss auf die linksventrikuläre Masse und die diastolische Funktion des Herzens.

Ein Fallbericht demonstrierte eine renale Denervierung bei einem 63 Jahre alten, männlichen Patienten mit kürzlich stattgehabtem akuten ST-Strecken-Hebungsinfarkt (41). Trotz erfolgreicher Entfernung des Thrombus und perkutaner koronarer Intervention des proximalen *Ramus interventricularis anterior*, erlitt der Patient rekurrierende, monomorphe, ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern, welche nicht auf medikamentöse Therapien oder eine elektrophysiologische Ablation ansprachen (41). Aufgrund einer progredienten rhythmogenen Instabilität wurde eine RDN im Sinne eines therapeutischen Heilversuches durchgeführt. In der Auswertung des implantierten Kardioverter-Defibrillators ließen sich im Anschluss keine Tachykardien oder Kammerflimmern innerhalb von 6 Monaten nachweisen.

1.7 Biomarker

Biomarker sind biologische Produkte, welche objektiv gemessen werden können und auf einen normalen oder pathologisch veränderten biologischen Prozess im Körper hinweisen können (42).

1.7.1 Natriuretische Peptide

Zu den natriuretischen Peptiden zählen das natriuretische Peptid Typ A (ANP) und das natriuretische Peptid Typ B (BNP). Die natriuretischen Peptide und deren Vorläufer bzw. Fragmente der Vorläufer spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Blutdrucks und des Blutvolumens, in der Wirkung sind sich ANP und BNP sehr ähnlich (43, 44).

BNP ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Hormon, welches von den Herzmuskelzellen synthetisiert und bei Dehnung der Ventrikel bzw. bei erhöhter Wandspannung sezerniert wird (45). Es kommt bei der Sezernierung zu einer Vasodilatation, gesteigerten Natriuresis und Inhibition des sympathischen Nervensystems sowie des RAAS (45). NT-proBNP ist das N-terminale Fragment des BNP und nach zellulärer Freisetzung im Blut messbar (46). Es ist mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 60 bis 120 min das stabilste von allen natriuretischen Peptiden (47). BNP, bestehend aus 108 Aminosäuren, wird vorwiegend über die Ventrikel sezerniert und dabei in das physiologisch aktive BNP und das N-terminale Fragment, NT-proBNP, gespalten (48).

ANP ist ein aus 18 Aminosäuren bestehendes Hormon welches aus dem Prohormon proANP abgespalten und von atrialen Myozyten synthetisiert wird (49). Der primäre Stimulus für die Freisetzung des Hormons ist eine erhöhte Wandspannung des myokardialen Atriums (49). Das midregionale proANP (MR-proANP) ist ein stabiles Fragment des Vorläufers von ANP (50). Erhöhte Konzentrationen des MR-proANP sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (51). Bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus wurden im Vergleich zu Normalbevölkerung erhöhte MR-proANP-Plasmakonzentrationen nachgewiesen (52).

Klinisch ist die Verwendung der natriuretischen Peptide, insbesondere BNP und NT-proBNP, zur Diagnose und prognostischen Abschätzung der Herzinsuffizienz etabliert (53). BNP hat mit 98% einen hohen negativen prädiktiven Wert für das fehlende Vorliegen einer Herzinsuffizienz und ist somit nützlich im Rahmen der Differentialdiagnose von Dyspnoe

sowie der Verlaufskontrolle bei Herzinsuffizienz (54). Normwerte bei Individuen ohne myokardiale Vorerkrankung liegen unter 100 pg/ml für BNP und 300 pg/ml für NT-proBNP (55). Eine Erhöhung der NT-proBNP- und BNP-Konzentrationen bei arteriellem Hypertonus wurde in klinischen Studien gezeigt und als möglicher prognostischer Marker diskutiert (56). ANP und BNP unterscheiden sich insbesondere durch die *in vivo* HWZ. BNP hat eine HWZ von 20 min, ANP eine siebenfach geringere (39). Der Abbau der natriuretischen Peptide findet hauptsächlich in der Leber und Niere statt (57).

1.7.2 Troponin

Das kardiale Protein Troponin ist Bestandteil des kontraktilen Apparates in der quergestreiften Muskulatur, welches kalziumabhängige Interaktionen zwischen Aktin und Myosin reguliert (58). Als struktureller Bestandteil der Kardiomyozyten, kommt es bei deren Schädigung zu einer Freisetzung ins Blut (59). Kardiales Troponin T und I sind wichtige Bestandteile der Diagnostik und Prognose eines akuten Myokardinfarktes (60). Erhöhte Troponin-Konzentrationen steigen bei kardialer Schädigung an und sind unterschiedlich lange im Blut nachweisbar. Troponin T bleibt zwischen 7 bis 14 Tagen im Blut messbar, wohingegen Troponin I 7 bis 10 Tage messbar ist (61). Der Anstieg von Troponin nach myokardialer Schädigung erfolgt nach circa 3 bis 4 Stunden (62). Neuere Tests für hochsensitives Troponin I (hsTnI) ermöglichen die Messung von immer niedrigeren Troponin-Konzentrationen (63, 64).

1.7.3 Midregionales proAdrenomedullin

Adrenomedullin (ADM) ist ein aus 52 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, welches erstmals in menschlichem Phäochromozytom-Gewebe nachgewiesen wurde (65). Es übt zahlreiche Funktionen auf das kardiovaskuläre System aus, unter anderem führt es zu einer Vasodilatation mit konsekutiver Hypotonie durch Natriurese (66). Aus dem Vorläuferprotein preproADM wird im Rahmen der posttranslationalen Modulation das midregionale proAdrenomedullin (MR-proADM) in epimolarer Masse produziert (67). Aufgrund einer längeren HWZ und einer stabileren Zusammensetzung kann dieses Peptid im Blut gemessen werden. In der Gesamtbevölkerung sind erhöhte MR-proADM-Konzentrationen mit

kardiovaskulären Risikofaktoren und manifesten kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (68).

MR-proADM ist nach kardialen Schädigungen im Serum erhöht messbar und es konnte ein prognostischer Nutzen für die Vorhersage von Herzversagen bei Patienten mit Myokardinfarkt nachgewiesen werden (69). Bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz war MR-proADM ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität (70, 71). Die Biomarker bei akuter Herzinsuffizienz Studie (BACH) zeigte eine positiv prädiktive Vorhersagekraft von 73% für die Entstehung einer akuten Herzinsuffizienz innerhalb der nächsten 90 Tage (72). Zudem konnten bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus erhöhte MR-proADM-Konzentrationen nachgewiesen werden (73).

1.7.4 *Suppression-of-tumorigenicity-2*

Das Protein *Suppression-of-tumorigenicity-2* (ST2) ist Bestandteil der Interleukin-Rezeptor-Familie und bindet das Zytokin Interleukin-33 (75). Man unterscheidet eine lösliche und eine membrangebundene Form von ST2. Die lösliche Form des ST2 wird bei mechanischem Stress in kardialen Myozyten induziert (74). ST2 reagiert somit sensibel auf kardiale Schädigungen und kann möglicherweise als Biomarker für die Diagnose und Prognose einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz genutzt werden (75). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom waren gesteigerte ST2-Serumkonzentrationen mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (76). Bei Patienten mit arteriellem Hypertonus konnte zudem eine Korrelation von ST2 mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der linksventrikulären diastolischen Funktion mittels Echokardiographie nachgewiesen werden (77).

1.7.5 Galectin-3

Galectin-3 ist ein Protein aus der Familie der Beta-Galaktosid-bindenden Lektine, welche bei entzündlichen Prozessen eine regulatorische Funktion haben (78). In Hinblick auf das Herz, steht neben der inflammatorischen Komponente auch der fibrotische Umbau im Vordergrund (79). Galectin-3 wird bei Fortschreiten einer Herzinsuffizienz über die kardialen Makrophagen sezerniert und bewirkt eine Proliferation der Fibroblasten und somit eine

Erhöhung des Kollagens, welches das Fortschreiten der Erkrankung noch zusätzlich begünstigt (80). Eine erhöhte Galectin-3-Konzentration war in einer Studie des Herzversagens unter körperlicher Anstrengung (HF-ACTION) unter anderem mit einer reduzierten Prognose bezüglich der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität assoziiert (81).

1.8 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden prospektiven klinischen Studie sollte der Effekt der RDN auf die Blutdruckentwicklung in einem interdisziplinär selektionierten Patientenkollektiv mit therapieresistentem arteriellen Hypertonus erfasst werden. Als erster Schritt wurden die Studienteilnehmer mit klinischen und laborchemischen Parametern umfassend charakterisiert und die Effekte der RDN über den Verlauf von 6 Monaten erfasst. Die Parameter sollten Blutdruckverhalten (Praxis- und Langzeit-Blutdruckmessung), medikamentöse Therapie, Vorerkrankungen, EKG-Veränderungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Laborparameter (Nierenfunktion und Lipide) umfassen. Als weiterführende Untersuchung sollten myokardiale Biomarker NT-proBNP, hsTnI, MR-proADM, MR-proANP, ST2 und Galectin-3 im zeitlichen Verlauf nach RDN gemessen und eine mögliche Assoziation mit der Blutdruckentwicklung untersucht werden. Ziel war es hierbei, potentielle prognostische Faktoren für ein Therapieansprechen in der Studienpopulation zu identifizieren.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Es wurden 52 Patienten, die in dem Zeitraum vom 02.09.2011 bis zum 16.04.2014 am Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) eine RDN erhielten, systematisch prospektiv untersucht. Die Patienten wurden im Rahmen der Hypertonie-Sprechstunden der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) sowie der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des UHZ vor der Intervention und in regelmäßigen Intervallen (1 und 6 Monate) nachbeobachtet und erhielten unter standardisierten Bedingungen jeweils eine Blutentnahme. Darüber hinaus wurden eine Langzeit-Blutdruckmessung und ein Ruhe-EKG durchgeführt.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Geplante RDN am UHZ
- Bereitschaft und Einwilligung der Patienten
- Mindestalter von 18 Jahren
- Therapieresistenter Hypertonus mit folgenden Kriterien:
 - Systolischer Blutdruck >135 mmHg in der Langzeit-Blutdruckmessung oder >160 mmHg in der ambulanten Blutdruckmessung
 - Mindestens 3 Antihypertensiva (inklusive Diuretikum)
 - Keine sekundäre Ursache für einen arteriellen Hypertonus
- Nierenarterien-Durchmesser von ≥ 4 mm, Länge ≥ 20 mm (sonographisch)
- GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Signifikante Nierenarterienstenose (>50% in der Angiographie)
- Vorherige Angioplastie oder Stenting der Nierenarterie
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate
- Diabetes mellitus Typ I
- Geplante oder aktuelle Schwangerschaft sowie aktuelle Stillzeit
- Geringe Kenntnisse der deutschen Sprache
- Physische oder psychologische Gründe, welche eine Teilnahme verhindern

2.1.3 Rekrutierung und Boardbeschluss

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Hypertonie-Sprechstunden der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik sowie der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie. Nach Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde jede/r geeignete Patient/in im interdisziplinären *Hypertension board* diskutiert. Dieses setzte sich aus Ärzten und Ärztinnen der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie zusammen. Bei einem positiven Votum wurde der Patient informiert und es wurde ein stationärer Aufnahmetermine für die Denervierung vorbereitet.

2.1.4 Ethik

Ein entsprechendes Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg lag unter der Studien-Nummer PV4024 vor. Sämtliche Verfahren waren im Einklang mit den international anerkannten Regeln der guten klinischen Praxis (GCP) sowie der guten epidemiologischen Praxis (GEP) und den aktuellen ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki (82, 83,84).

2.1.5 Aufklärung und Einwilligung

Vor Studienbeginn wurden die Patienten ärztlich über den Umfang, die Bedeutung, Art und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich dokumentiert.

2.1.6 Zeitlicher Ablauf

Zur Aufnahme ins Krankenhaus lagen eine Langzeit-Blutdruck- sowie eine Langzeit-EKG-Messung vor. Die stationäre Aufnahme erfolgte 1 bis 2 Tage vor der Denervierung in die Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des UHZ oder die III. Medizinische Klinik und Poliklinik des UKE. Neben dem Routinelabor wurden zusätzliche Blutproben für die Studie entnommen, ein 12-Kanal-EKG angefertigt und der Blutdruck dokumentiert.

Am Folgetag wurde die Denervierung durchgeführt. Bei komplikationslosem Verlauf war eine Entlassung am ersten postinterventionellen Tag vorgesehen und es wurde eine erneute Vorstellung nach 1 sowie 6 Monaten nach der Denervierung in der Sprechstunde vereinbart. Vor jedem Kontrolltermin wurden eine Langzeit-Blutdruck- und Langzeit-EKG-Messung angefertigt. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurden ein Routinelabor- sowie eine Studienblutentnahme durchgeführt. Der Blutdruck wurde ambulant kontrolliert und ein 12-Kanal-EKG durchgeführt. Der zuständige Arzt der Hypertonie-Sprechstunde führte eine ausführliche Anamnese, in deren Verlauf die subjektiven Veränderungen abgefragt wurden, durch.

2.2 Methoden

2.2.1 *Soarian Clinicals*

Das *Soarian Clinicals* ist ein digitales Krankenhausinformationssystem von der Firma *Siemens Medical Solutions* (München, Deutschland), welches Patientendaten in eine elektronische Patientenakte zum Einsehen und Prüfen von Befunden speichert. Die Datenmaske ist von jedem zugangsberechtigten Nutzer aufrufbar, so dass alle Maßnahmen und Informationen des Patienten von jeder Arbeitsstation einzutragen und einzusehen sind. Im Rahmen der aktuellen Studie wurden die Daten genutzt, um Laborparameter und klinische Parameter abzurufen und in die statistische Auswertung einfließen zu lassen.

2.2.2 Anamnese

Die Patienten erhielten einen ausführlichen Fragebogen, welcher folgende Parameter erfasste:

- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
 - Arterieller Hypertonus
 - Hyperlipoproteinämie
 - Diabetes mellitus Typ II (diätetisch/oral/insulinpflichtig)
 - Nikotinkonsum (aktiv/ehemals, *pack years*)
 - Positive Familienanamnese
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (anamnestisch):
 - Koronare Herzerkrankung
 - Periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - Insult
 - Karotisstenose
 - Aneurysmata
- Medikamenten-Anamnese
- Anzahl antihypertensiver Medikamente

- Antihypertensiva:
 - Diuretikum
 - Betablocker
 - Kalzium-Antagonist
 - AT1-Rezeptor-Antagonist
 - Alpha-Agonist
 - ACE-Hemmer
 - Aldosteron-Antagonist
 - Vasodilatator
 - Renin-Inhibitor
 - Alpha-Blocker
- Statintherapie
- Thrombozytenaggregationshemmer

2.2.3 Demographische Variablen

Bei der Erstaufnahme wurden routinemäßig folgende Parameter aus dem digitalen Archivierungssystem *Soarian Clinicals* entnommen:

- Geburtsjahr
- Geschlecht
- Gewicht
- Körpermasseindex (BMI)

2.2.4 Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde sowohl ambulant als auch im Langzeitprofil vor der Denervierung, 1 und 6 Monate nach dem Eingriff erfasst. Der ambulante Blutdruck wurde beim sitzenden Patienten nach 5 min Ruhezeit beidseits am Oberarm erfasst. Um eine Beeinflussung der Blutdruckwerte im Sinne eines Weißkittelhochdrucks auszuschließen, wurde neben der ambulanten Messung auch eine Langzeitmessung durchgeführt.

Der Langzeit-Blutdruck wurde mittels des *Schiller BR-102 Plus* (Gerätenummer: 1.018.380-1.018.390, Baar, Schweiz) erfasst und am UHZ ausgewertet. Die Patienten bekamen am Vormittag die Manschette an den Arm mit dem höheren Blutdruck angelegt. Ein tragbarer Rekorder konnte entweder am Gürtel oder in der Hosentasche aufbewahrt werden. Der Patient wurde nochmals auf die Notwendigkeit eines normalen Tagesablaufes hingewiesen, um eine repräsentative Messung zu erhalten. Ein Tagebuch mit stichpunktartiger Aufzählung der Tätigkeiten sollte bei der Zuordnung der jeweiligen Blutdruckwerte helfen. Über die nächsten 24 Stunden nahm das Gerät in 15-minütigen Abständen tagsüber, bzw. 30-minütigen Abständen nachts, die Werte auf. Am Folgetag wurde das Gerät in der Ambulanz des UHZ abgenommen und die ermittelten Werte als Blutdruckprofil mit Mittelwerten sichtbar gemacht. Im Rahmen der Nachbeobachtungen hatten Patienten mit einer längeren Anfahrtszeit die Möglichkeit eine Langzeitmessung bei ihrem Hausarzt durchführen zu lassen, die Befunde wurden uns bei einem ambulanten Kontrolltermin mitgegeben, bei welchem der ambulante Blutdruck erhoben wurde.

Es wurden folgende Parameter erfasst und ausgewertet:

- Systolisch bzw. diastolisch
 - Mittelwert Blutdruck (Gesamt/Tag/Nacht)
 - Maximaler und minimaler Blutdruck (Gesamt)

2.2.5 12-Kanal-Elektrokardiogramm

Das 12-Kanal-EKG wurde ambulant mittels des *Schiller CS-200* (Gerätenummer: 1.019.001-1.019.020, Baar, Schweiz) durchgeführt und am UHZ ausgewertet. Es wurden die Ableitungen nach Wilson, Goldberger und Einthoven am liegenden Patienten aufgezeichnet. Das 12-Kanal-EKG wurde vor der Denervierung sowie 1 und 6 Monate nach dem Eingriff erfasst.

Es wurden folgende Parameter erfasst und ausgewertet:

- Herzfrequenz (Schläge pro Minute)
- RR-Intervall (ms)
- P-Welle (ms)
- PQ-Zeit (ms)
- QRS-Dauer (ms)
- QT-Intervall (ms)
- QTc-Intervall (ms)
- Sokolow-Lyon-Index (mV)

2.2.6 Laborchemische Analysen

Es wurde den Patienten sowohl Blut für das Routinelabor als auch Blut für weiterführende Analysen im Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie entnommen. Vor der Blutentnahme wurden die Hände gründlich desinfiziert und anschließend Einmalhandschuhe verwendet. Der Stauschlauch wurde am Oberarm festgezogen und eine geeignete Vene identifiziert. Es erfolgte eine mehrfache Hautdesinfektion mit *Cutasept F* von der Firma *Bode* (Hamburg, Deutschland) und eine Punktion mit einer Venenpunktionskanüle der Größe 21G *Sarstedt* (Nümbrecht, Deutschland). Die Dauer der Venenpunktion und Stauung wurden möglichst gering gehalten, um Beeinträchtigungen der Analyse zu vermeiden. Der Stauschlauch wurde zu diesem Zweck nach Entnahme des ersten Blutröhrchens gelockert. Die Röhrchen wurden in einer festen Reihenfolge abgenommen: Citrat, EDTA, Serum. Nach der kompletten Entnahme folgten die

Entfernung der Venenpunktionskanüle und die Kompression der Punktionsstelle. Der genaue Zeitpunkt der Entnahme wurde dokumentiert und das Blut ins Labor transportiert. Das Routinelabor wurde im Labor des UKE verarbeitet und die Daten wurden aus der digitalen *Soarian Clinicals* Patientenakte entnommen.

Es wurden folgende Parameter erfasst und ausgewertet:

- Kreatinin (mg/dl)
- Cystatin-C (mg/ml)
- GFR (Cystatin-C-basiert, ml/min)
- Harnstoff (mg/dl)
- Glukose (mg/dl)
- HbA1c (Glykohämoglobin, %)
- Gesamt-Cholesterin (mg/dl)
- HDL-Cholesterin (Lipoprotein hoher Dichte, mg/dl)
- LDL-Cholesterin nach der Friedewald-Formel (Lipoprotein niedriger Dichte, mg/dl)
- Triglyzeride (mg/dl)
- TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon, mg/dl)
- Reninaktivität ($\mu\text{g/l/h}$)

2.2.7 Biomarker

Die speziellen Biomarker wurden im Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des UHZ gemessen. Sämtliche Messungen wurden mittels der kommerziell erhältlichen Tests der jeweiligen Fabrikanten durchgeführt.

Es wurden folgende Parameter erfasst und ausgewertet:

- BNP (pg/ml)
- NT-proBNP (pg/ml)
- HsTnl (pg/ml)
- MR-proADM (nmol/l)
- MR-proANP (pmol/l)
- ST2 (ng/ml)
- Galectin-3 (ng/ml)

2.2.7.1 BNP

BNP wurde mittels des *Abbott Architect-Systems* (Gerätenummer: 1.007.739, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) quantifiziert. Die Dauer der Durchführung des Tests betrug 18 min. Der *Architect BNP* war ein 2-Schritt-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von BNP in Humanplasma mittels Chemilumineszenz. Im ersten Schritt wurden die Probe und die mit anti-BNP-beschichteten paramagnetischen Mikropartikel gemischt. Das in der Probe vorhandene BNP wurde mit den beschichteten Mikropartikeln gebunden. Nach dem Waschvorgang wurde im zweiten Schritt Akridinium-markiertes anti-BNP-Konjugat zugegeben und so ein Reaktionsgemisch hergestellt. Nach einem weiteren Waschzyklus wurden dem Reaktionsgemisch Pre-Trigger- und Triggerlösung zugegeben, so dass die Chemilumineszenzreaktion ausgelöst wurde, welche in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen wurde. Die Menge an BNP in der Probe war direkt proportional zu der vom optischen System des *Architect-Systems* gemessenen RLE.

2.2.7.2 NT-proBNP

NT-proBNP wurde mittels des *Roche Elecsys 2010* (Gerätenummer: 1.007.746, Mannheim, Deutschland) quantifiziert. Die Dauer der Durchführung des Tests betrug 18 min. Das Testprinzip beruhte auf einem Sandwich-Enzym-verbundenen-Immunoassay (*ELISA*). Hierfür wurde die Probe mit einem biotinylierten monoklonalen, NT-proBNP-spezifischen Antikörper und einem Ruthenium-Komplex markierten, NT-proBNP-spezifischen Antikörper inkubiert. Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wurde der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wurde in die Messzelle überführt, in der die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert wurden. Danach wurden die ungebundenen Substanzen mit *ProCell/ProCell M* entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wurde die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse wurden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wurde durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

2.2.7.3 Hochsensitives Troponin I

Das hsTnI wurde mittels des *Abbott Architect-Systems* (Gerätenummer: 1.007.739, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) quantifiziert. Der *Architect* hsTnI war ein 2-Schritt-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Troponin in Humanplasma mittels Chemilumineszenz. Im ersten Schritt wurden die Probe und die mit anti-Troponin-I-beschichteten paramagnetischen Mikropartikel gemischt. Das in der Probe vorhandene Troponin I wurde mit den beschichteten Mikropartikeln gebunden. Nach dem Waschvorgang wurde im zweiten Schritt Akridinium-markiertes anti-Troponin-I-Konjugat zugegeben und so ein Reaktionsgemisch hergestellt. Nach einem weiteren Waschzyklus wurden dem Reaktionsgemisch Pre-Trigger- und Triggerlösung zugegeben, so dass die Chemilumineszenzreaktion ausgelöst wurde, welche in RLE gemessen wurde. Die Menge an Troponin I in der Probe war direkt proportional zu der vom optischen System des *Architect-Systems* gemessenen RLE.

2.2.7.4 MR-proADM

MR-proADM wurde mittels des *Thermo Scientific/Brahms Kryptor compact* (Gerätenummer: 1.007.760, Waltham, Vereinigte Staaten von Amerika) quantifiziert. Das Verfahren beruhte auf der zeitaufgelösten Verstärkung der Kryptat Emission durch Energietransfer (*TRACE*). Die Grundlage der *TRACE*-Technologie war ein strahlungsloser Energietransfer von einem Donator (eine käfigartige Struktur mit einem Europium-Ion als Zentralteilchen; Kryptat) auf einen Akzeptor, welcher Bestandteil eines chemisch modifizierten, lichtsammelnden Algenproteins (XL 665) war. Durch die räumliche Nähe des Donators und des Akzeptors in einem gebildeten Immunkomplex und durch die spektrale Überlappung des Emissionsspektrums des Donators mit dem Extinktionsspektrum des Akzeptors wurde einerseits das Fluoreszenzsignal des Kryptats verstärkt und andererseits die Lebensdauer des Akzeptorsignals verlängert, wodurch die zeitverzögerte Fluoreszenzmessung ermöglicht wurde. Präzise Messung der Analyt-Konzentration: Nach Anregung der Probe mit einem Stickstofflaser bei 337 nm emittierte der Donator ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Millisekunden(ms)-Bereich bei 620 nm, während der Akzeptor ein kurzlebige Signal im Nanosekunden-Bereich bei 665 nm erzeugte. Als beide Komponenten in einem Immunkomplex gebunden waren, traten die Signalverstärkung und die verlängerte Lebensdauer des Akzeptorsignals bei 665 nm auf, so dass es in Mikrosekunden gemessen werden konnte.

2.2.7.5 MR-proANP

MR-proANP wurde wie das MR-proADM mittels des *Thermo Scientific/Brahms Kryptor compact* (Gerätenummer: 1.007.760, Waltham, Vereinigte Staaten von Amerika) quantifiziert. Die Vorgehensweise war analog zu den Arbeitsschritten des MR-proADM.

2.2.7.6 ST2

ST2 wurde mit einem *in vitro* Test der Firma *Critical Diagnostics* und dem *Brahms Kryptor compact* (Gerätenummer: 1.007.760) quantifiziert. Das Testprinzip beruhte auf dem Sandwich-*ELISA*-Verfahren. Hierfür wurde das Patientenserum zusammen mit 100 µl Kalibratorflüssigkeit mit der erforderlichen Anzahl an ST2-Antikörper-beschichteten Vertiefungen auf die Reaktionsplatte pipettiert. Die Lösung wurde daraufhin für 60 min und einer Umdrehungszahl von 750 Umdrehungen pro Minute (rpm) inkubiert. Die Lösung wurde danach ausgewaschen und mit 100 µl ST2-biotinylierten-Antikörpern versetzt. Eine erneute Inkubation von 60 min mit 750 rpm folgte. Nach Ausführung der letzten beiden Arbeitsschritte wurden 100 µl Streptavidin-Meerrettichperoxidase hinzugegeben und die Lösung 30 min mit einer Umdrehungszahl von 750 rpm inkubiert. 100 µl Tetramethylbenzidin wurden in die Lösung gegeben und es fand eine erneute Inkubation von 30 min mit einer Umdrehungszahl von 750 rpm statt. 100 µl Stop-Lösung wurden hinzugefügt und daraufhin die Extinktionsraten bei 450 nm abgelesen. Die mittlere Extinktionsrate wurde für jede Probe und die entsprechenden Standards ausgerechnet. Eine Standardkurve wurde erstellt und ausgehend von dieser konnte die Konzentration jeder Probe errechnet werden.

2.2.7.7 Galectin-3

Galectin-3 wurde wie das BNP mittels des *Abbott Architect-Systems* (Gerätenummer: 1.007.739, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) quantifiziert. Die Vorgehensweise war analog zu den Arbeitsschritten des BNP.

2.2.8 Renale Sympathikusdenervierung

Die RDN ist ein kathetergestützter, minimal-invasiver Eingriff, welcher bei Patienten mit einem therapieresistenten Blutdruck eingesetzt wird (35). Der Eingriff begann mit einer Flächendesinfektion der Leistenregion, gefolgt von einer retrograden Punktion der Leistenarterie, vorzugsweise der *A. femoralis communis* in Seldinger-Technik. Nach Anlage einer 6 French (F) Schleuse wurde ein Selektiv-Katheter am Ostium der Nierenarterie positioniert und danach eine angiographische Darstellung dieser Arterie vorgenommen, um eine eventuelle Nierenarterienstenose angiographisch auszuschließen. Die zu behandelnde Nierenarterie musste mindestens 20 mm lang sein und über einen Durchmesser von 4 mm verfügen, um einen ausreichenden Blutfluss für die nötige Kühlung bei der Denervierung zu gewährleisten. Durch einen vorkonfigurierten 6 F Führungskatheter, dessen Spitze im Abgangsbereich der Nierenarterie lag, wurde ein Ablationskatheter unter Röntgenkontrolle in die zu behandelnde Nierenarterie eingeführt. Der Katheter wurde mit einem Generator verbunden, welcher die Temperatur sowie die Impedanz maß und niederfrequente Funkwellen (RF) zur fokalen Erwärmung der *Adventitia* von 45-70 Grad Celsius (°C) abgab. Die maximale Energieabgabe betrug 8 Watt und war auf 120 Sekunden (s) begrenzt. Der Katheter wurde von distal nach proximal geführt. Hierbei wurden pro Nierenarterie möglichst viele Ablationspunkte in helikaler Form (ventral, apikal, dorsal und kaudal) gesetzt, um somit möglichst eine Diskontinuität der sympathischen Nervenfasern zu erreichen (Abbildung 3).

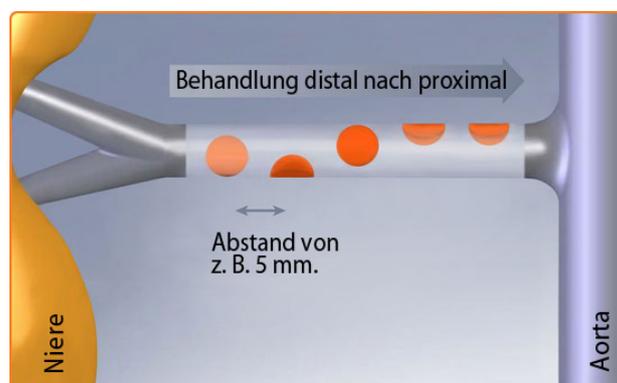


Abbildung 3: Darstellung des zu behandelnden Gefäßabschnittes

(Modifiziert nach Circulation: Cardiovascular Interventions. 2013;6:184-197)

Während des Eingriffes musste eine systemische Antikoagulation, üblicherweise mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt werden (aktivierte Koagulationszeit zwischen 200 und 250 s), um einer Thrombenbildung vorzubeugen. Postinterventionell sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung z.B. durch tägliche Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg für weitere 4 Wochen erfolgen, bei Kontraindikationen gegen ASS kam alternativ Clopidogrel 75 mg zum Einsatz. Falls Patienten mit Marcumar oder den direkten oralen Antikoagulantien therapiert wurden, erfolgte keine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung.

Aufgrund der C-Fasern im Bereich des Nervengeflechtes konnte es im Rahmen der Therapieabgabe zu starken Schmerzen kommen, so dass die Intervention in Analgosedierung mit Fentanyl und Propofol unter entsprechendem Monitoring durchgeführt wurde.

2.2.9 Denervierungskatheter

Für alle Denervierungen wurde der Denervierungskatheter *Symlicity Flex* der 2. Generation von der Firma *Medtronic* (Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika) und der dazugehörige Generator verwendet (35-37). Bei dem *Symlicity*-Katheter handelt es sich um einen 6 F konformen Einwegkatheter, der in Verbindung mit einer standardmäßigen, dispersiven Elektrode verwendet wurde (Abbildung 4). Die Platinelektrode der Katheterspitze war röntgenshattengebend und unterstützte so die Platzierung des Katheters unter fluoroskopischer Führung. Mit dem Griffhebel, der den abwinkelbaren Abschnitt steuerte, ließ sich die Katheterspitze führen (Abbildung 5). Der *Symlicity*-Generator ermöglichte eine exakt kontrollierte Radiofrequenz-Behandlung mithilfe des *Symlicity*-Katheters. Der Generator sendete radiofrequente Energie über einen dynamischen Algorithmus, der die Leistungsabgabe fortlaufend unter Berücksichtigung der Impedanz- und Temperaturmessungen überwachte, korrigierte und dabei sicherstellte, dass die abgegebene Energie sicher und wirksam war. Der *Symlicity*-Katheter übermittelte die von dem Generator generierte, niedrigdosierte Hochfrequenzenergie an die *Adventitia* der Nierenarterie und die sympathischen Nervenfasern wurden als Folge des Traumas verödet.



Abbildung 4: Der *Symlicity*-Katheter und Generator von *Medtronic*

(Circulation: Cardiovascular Interventions. 2013;6:184-197)

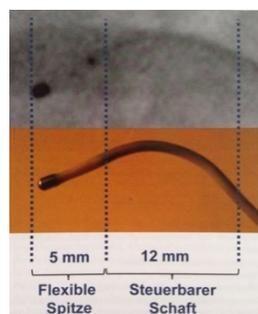


Abbildung 5: Die Eigenschaften des *Symlicity*-Katheters. Oben: *Symlicity* in

angiographischer Darstellung, unten: *Symlicity* außerhalb des Patienten

(Thomas Zeller et al. Gefäßmedizin, Therapie und Praxis, Aufl. 2013)

Während des Eingriffes wurden folgende Parameter erfasst:

- Anzahl der Ablationspunkte rechts & links
- Durchschnittliche Impedanz rechts & links
- Durchschnittlicher Impedanz-Abfall rechts & links
- Durchschnittliche maximale Temperatur rechts & links

2.2.10 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Es wurde eine anonymisierte Datenbank mit allen unter dem Abschnitt „Methoden“ definierten Parametern erstellt. Charakteristika zum Zeitpunkt des Studien-Einschlusses wurden durch Mittelwert und Standardabweichung (SD) beschrieben. Für binäre Variablen wurden relative und absolute Häufigkeiten ermittelt. Um den Unterschied zwischen unabhängigen Gruppen zu testen, wurden der Zweistichproben-t-Test sowie der Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Variablen und der Fisher-Test für binäre Variablen genutzt. Um Unterschiede zwischen abhängigen Gruppen (Daten der Patienten vor RDN, 1 Monat nach RDN, und 6 Monate nach RDN) zu testen, wurde ein lineares gemischtes Modell mit zufälligen unterbrochenen Gruppierungen der Beobachtungen pro Patient und mit der Zeit nach RDN als einzige unabhängige Variable verwendet. Zwei Varianten dieses Modells wurden verwendet: Eine mit der Zeit nach RDN als kategorische Variable, um Unterschiede zwischen den Zeiten zu errechnen, sowie eine mit der Zeit als numerische Variable, um den Trend zu ermitteln. Für diese Modelle wurden Biomarker nach logarithmischer Transformation verwendet. Um den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Biomarkern zu testen, wurde ein lineares gemischtes Modell genutzt. Die Biomarker waren die abhängige Variable und der Blutdruck, Zeit nach RDN, Alter beim Studieneinschluss, Geschlecht, BMI, Rauchverhalten, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämie, koronare Herzkrankheit und Cystatin-C-Konzentrationen wurden als Kovariablen definiert.

Patienten mit einer Blutdruckreduktion von >5 mmHg in der Langzeitmessung oder >10 mmHg in der ambulanten Messung, wurden als Responder definiert, bei denen ein positives Ansprechen der Therapie angenommen wurde. Patienten mit einer Blutdruckreduktion von ≤ 5 mmHg in der Langzeitmessung oder ≤ 10 mmHg in der ambulanten Messung, wurden als Non-Responder definiert. Die Daten von 15 Patienten konnten aufgrund fehlender

Parameter nicht eindeutig zugeordnet werden und wurden nicht in die Responder-Analysen einbezogen. Um zu prüfen, ob die Biomarker-Konzentration mit der zeitlichen Entwicklung zwischen Respondern und Non-Respondern korrelierte, wurde eine Subanalyse mit einem linearen Modell nach den oben beschriebenen Angaben errechnet, jedoch wurde der Responder-Status anstelle des Blutdrucks verwendet. Es lagen zum Zeitpunkt der Auswertung die Biomarker-Daten von insgesamt 25 Patienten vor, welche in die Auswertung der Subanalyse einbezogen wurden. Um die Zuordnung der Biomarker-Konzentrationen beim Studieneinschluss und die Änderung des systolischen Blutdruckes 6 Monate nach der RDN zu untersuchen (definiert als der 6 Monate nach RDN-Wert minus dem Ausgangswert), wurden Spearman-Korrelationen getrennt für Responder und Non-Responder berechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische Übersicht

Es konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 52 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 32 Teilnehmer waren männlich, das durchschnittliche Alter betrug 69,0 Jahre und der durchschnittliche BMI lag bei 30,0 kg/m² (Tabelle 1). 20 Patienten waren aktive Raucher und hatten einen bekannten Diabetes mellitus Typ II. Bei 46,2% der Patienten war eine Hyperlipoproteinämie bekannt.

Tabelle 1: Demographische Übersicht. Binäre Variablen sind in absoluten Zahlen dargestellt, sowie in Klammern in relativen prozentualen Zahlen. Kontinuierliche Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen, weiterhin findet sich bei ausgewählten kontinuierlichen Variablen die SD.

	vor RDN (N=52)
Alter (Jahre)	69,0 (55,9 ; 72,6)
Männer (N, %)	32 (61,5%)
BMI (kg/m ²)	30,0±4,3
Raucher (N, %)	20 (38,5%)
Hyperlipoproteinämie (N, %)	24 (46,2%)
Diabetes mellitus Typ II (N, %)	20,0 (38,5%)
Kreatinin (mg/dl)	1,0 (0,8 ; 1,2)
Harnstoff (mg/dl)	15,0 (14,0 ; 19,0)
Glukose (mg/dl)	106,0 (98,2 ; 135,2)
HbA1c (%)	6,0 (5,5 ; 7,2)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	177,0 (151,3 ; 213,2)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	44,0 (32,9 ; 67,0)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	99,0 (66,3 ; 121,0)
Triglyzeride (mg/dl)	144,0 (82,9 ; 271,1)
TSH (mg/dl)	1,2 (0,8 ; 1,5)
Renin-Aktivität (µg/l/h)	0,85 (0,24 ; 1,47)

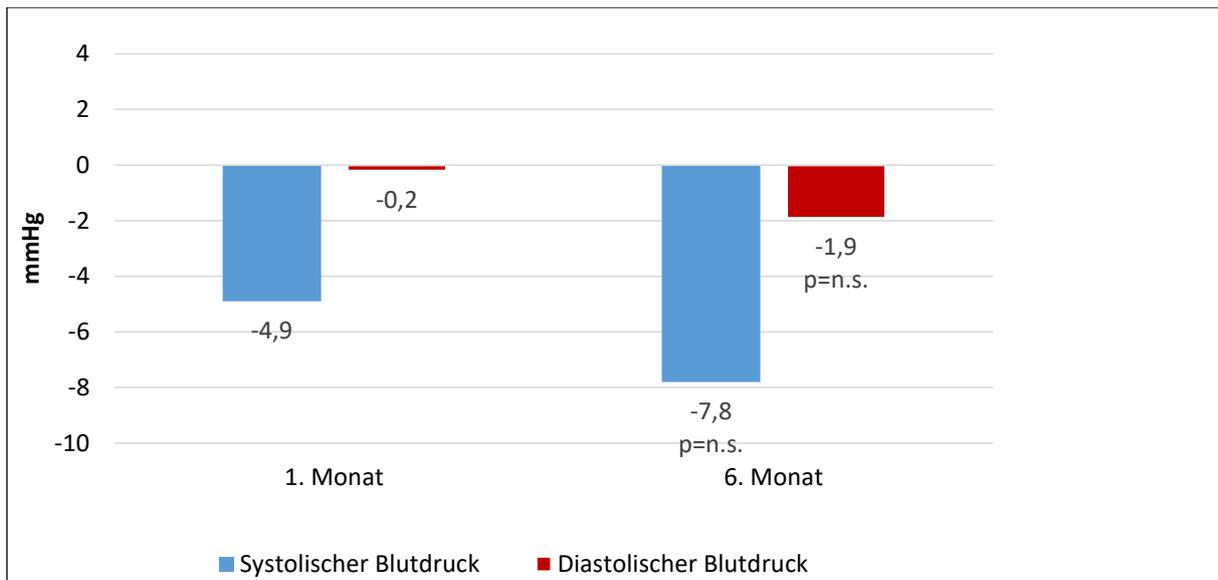
3.2 Blutdruckentwicklung

Der initiale durchschnittliche ambulante Blutdruck betrug $167,3 \pm 21,4$ mmHg systolisch und $90,2 \pm 17,3$ mmHg diastolisch vor RDN. Die Langzeit-Blutdruckmessung ergab im Mittel einen Wert von $150,8 \pm 17,6$ mmHg systolisch und $83,8 \pm 15,2$ mmHg diastolisch vor RDN (Tabelle 2). Einen Monat nach RDN betrug der ambulante Blutdruck $162,4 \pm 22,5$ mmHg systolisch und $90,0 \pm 14,4$ mmHg diastolisch, die Langzeit-Blutdruckmessung ergab $145,9 \pm 18,2$ mmHg systolisch sowie $81,1 \pm 12,9$ mmHg diastolisch. 6 Monate nach RDN zeigte sich ein ambulanter Blutdruck von $159,5 \pm 24,8$ mmHg systolisch und $88,3 \pm 15,6$ mmHg diastolisch, welches einer nicht signifikanten Reduktion von $7,8$ mmHg systolisch und $1,9$ mmHg diastolisch entsprach (Abbildung 6).

Tabelle 2: Blutdruckentwicklung über die Zeit, Gesamtpopulation. Kontinuierliche Variablen sind als Median dargestellt mit der entsprechenden SD.

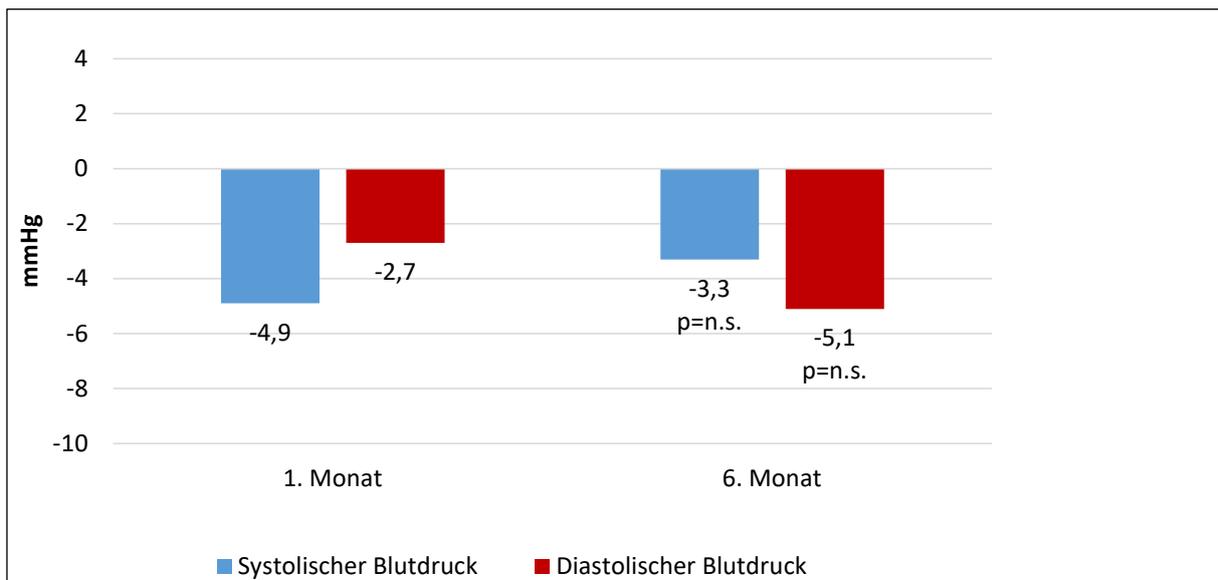
Gesamtpopulation	vor RDN (N=52)	1 Monat nach RDN (N=49)	6 Monate nach RDN (N=40)	p-Wert
Ambulanter Blutdruck (mmHg)				
Systolisch	$167,3 \pm 21,4$	$162,4 \pm 22,5$	$159,5 \pm 24,8$	n.s.
Diastolisch	$90,2 \pm 17,3$	$90,0 \pm 14,4$	$88,3 \pm 15,6$	n.s.
Langzeit-Blutdruckmessung (mmHg)				
Gesamt				
Systolisch	$150,8 \pm 17,6$	$145,9 \pm 18,2$	$147,5 \pm 17,6$	n.s.
Diastolisch	$83,8 \pm 15,2$	$81,1 \pm 12,9$	$78,7 \pm 12,3$	n.s.
Tagsüber				
Systolisch	$155,1 \pm 18,5$	$148,5 \pm 18,8$	$150,5 \pm 19,0$	n.s.
Diastolisch	$85,9 \pm 15,4$	$82,7 \pm 14,5$	$81,3 \pm 12,7$	n.s.
Nachts				
Systolisch	$142,7 \pm 21,1$	$140,5 \pm 21,5$	$138,7 \pm 19,0$	n.s.
Diastolisch	$79,1 \pm 17,5$	$76,3 \pm 13,6$	$73,5 \pm 11,9$	<0,05
Maximaler Blutdruck				
Systolisch	$190,6 \pm 24,2$	$184,8 \pm 25,5$	$190,0 \pm 24,3$	n.s.
Diastolisch	$112,6 \pm 21,1$	$110,9 \pm 18,8$	$108,1 \pm 21,1$	n.s.

Abbildung 6: Blutdruckentwicklung in der ambulanten Messung.



Die Langzeit-Blutdruckmessung zeigte nach 6 Monaten einen Wert von $147,5 \pm 17,6$ mmHg systolisch und $78,7 \pm 12,3$ mmHg diastolisch. Dieses entsprach einem Blutdruckabfall von 3,3 mmHg systolisch und 5,1 mmHg diastolisch in Bezug auf die Ausgangsmessung bei einem nicht signifikanten p-Wert von 0,14 für den systolischen Blutdruck und 0,06 für den diastolischen Blutdruck (Abbildung 7).

Abbildung 7: Blutdruckentwicklung in der Langzeit-Blutdruckmessung.



Es wurden insgesamt 16 Patienten als Responder sowie 21 Patienten als Non-Responder identifiziert. Die Daten von 15 Patienten konnten aufgrund fehlender Parameter nicht eindeutig zugeordnet werden und wurden nicht mit in die Responder-Analyse einbezogen. Die ambulanten Messungen ergaben unter den Respondern eine Reduktion des systolischen Blutdruckes von 37,1 mmHg systolisch bei einem p-Wert von $<0,01$, die diastolische Blutdruckreduktion betrug 15,9 mmHg und fiel nicht signifikant aus (Tabelle 3a). Die Langzeit-Blutdruckmessung zeigte bei den Respondern nach 6 Monaten eine Reduktion von 20,8 mmHg systolisch und 11,2 mmHg diastolisch bei einem p-Wert von $<0,01$ (Tabelle 3a). In der Gruppe der Non-Responder zeigten sich keine signifikanten Änderungen für tendenziell eher steigende Blutdruckwerte (Tabelle 3b).

Tabelle 3a: Blutdruckentwicklung über die Zeit, Responder. Kontinuierliche Variablen sind als Median dargestellt mit der entsprechenden SD.

Responder	vor RDN (N=16)	1 Monat nach RDN (N=16)	6 Monate nach RDN (N=16)	p-Wert
Ambulanter Blutdruck (mmHg)				
Systolisch	179,3±22,0	163,5±19,8	142,2±19,4	$<0,01$
Diastolisch	93,3±18,9	90,0±15,1	77,4±6,6	n.s.
Langzeit-Blutdruckmessung (mmHg)				
Gesamt				
Systolisch	159,5±10,1	147,7±18,1	138,7±17,0	$<0,01$
Diastolisch	86,7±15,4	82,1±13,9	75,5±12,2	$<0,01$
Tagsüber				
Systolisch	161,3±13,3	149,8±19,8	140,4±19,2	$<0,01$
Diastolisch	89,2±16,9	84,2±15,7	77,6±12,2	n.s.
Nachts				
Systolisch	153,1±13,4	142,7±23,4	132,2±18,1	$<0,01$
Diastolisch	83,5±14,7	77,3±15,2	72,6±11,2	n.s.
Maximaler Blutdruck				
Systolisch	203,8±16,0	189,7±27,0	184,3±28,0	$<0,05$
Diastolisch	122,4±17,8	116,9±21,2	112,5±26,0	n.s.

Tabelle 3b: Blutdruckentwicklung über die Zeit, Non-Responder. Kontinuierliche Variablen sind als Median dargestellt mit der entsprechenden SD.

Non-Responder	vor RDN (N=21)	1 Monat nach RDN (N=21)	6 Monate nach RDN (N=21)	p-Wert
Ambulanter Blutdruck (mmHg)				
Systolisch	158,6±21,5	161,0±30,3	170,7±22,6	n.s.
Diastolisch	84,1±17,0	86,8±18,4	94,4±16,5	n.s.
Langzeit-Blutdruckmessung (mmHg)				
Gesamt				
Systolisch	147,9±19,8	148,6±18,6	153,4±15,4	n.s.
Diastolisch	80,0±15,5	80,5±13,8	81,4±12,4	n.s.
Tagsüber				
Systolisch	152,6±20,3	151,0±19,0	157,1±16,0	n.s.
Diastolisch	81,8±14,8	80,6±15,8	84,4±12,9	n.s.
Nachts				
Systolisch	138,9±23,7	144,7±18,3	143,7±18,5	n.s.
Diastolisch	74,5±20,2	76,6±12,8	74,3±12,7	n.s.
Maximaler Blutdruck				
Systolisch	186,4±26,3	185,2±26,1	191,9±21,4	n.s.
Diastolisch	104,4±24,5	107,2±19,4	106,1±18,4	n.s.

Eine graphische Gegenüberstellung der Responder mit den Non-Respondern verdeutlicht den Verlauf der Blutdruckentwicklung sowohl in der ambulanten als auch in der Langzeitmessung (Abbildung 8 und 9).

Abbildung 8: Blutdruckentwicklung in der ambulanten Messung (Responder vs. Non-Responder).

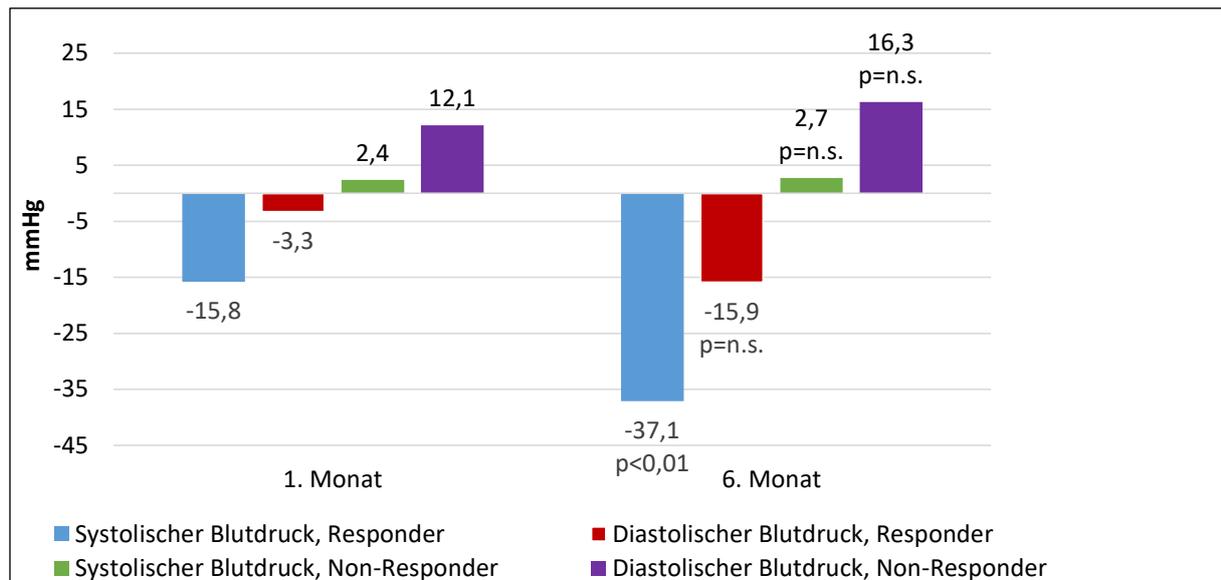
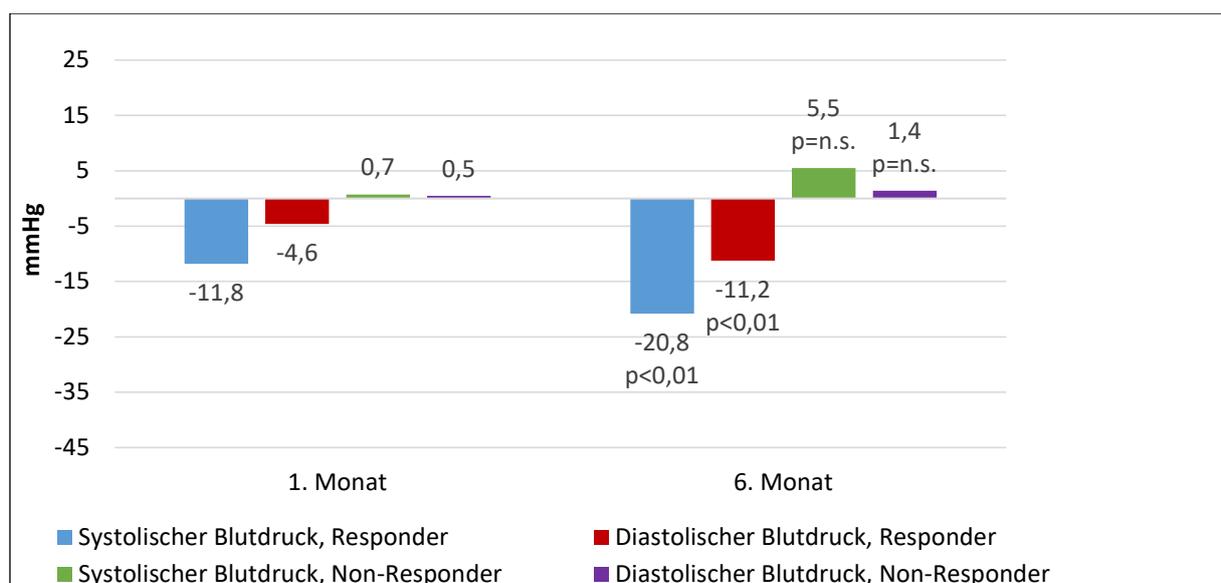


Abbildung 9: Blutdruckentwicklung in der Langzeit-Blutdruckmessung (Responder vs. Non-Responder).



3.3 Medikation

Die Anzahl der Antihypertensiva betrug vor RDN im Mittel 6,0 Präparate (Tabelle 4). 88,5% aller Patienten nahmen ein Diuretikum, 80,8% einen Betablocker, 71,2% einen Kalzium-Antagonisten, 69,2% einen AT1-Rezeptor-Antagonisten, 59,6% einen Alpha-Agonisten, 32,7% einen ACE-Hemmer, 30,8% einen Aldosteron-Antagonisten, 30,8% einen Vasodilatator, 23,0% einen Renin-Inhibitor, 15,4% einen Alpha-Blocker, 50,0% ein Statin und 67,3% einen Thrombozytenaggregationshemmer ein. 6 Monate nach RDN kam es zu einer Reduktion der antihypertensiven Medikation von 6,0 auf 5,0 Präparate bei den Non-Respondern und zu einer Zunahme der Medikation von 6,0 auf 7,0 bei den Respondern.

Tabelle 4: Medikamentenspektrum zu Beginn der Studie und 6 Monate nach RDN für Non-Responder und Responder. Die Variablen sind in absoluten und in Klammern in relativen prozentualen Zahlen dargestellt. Kontinuierliche Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

Medikation	vor RDN (N=52)	6 Monate nach RDN Non-Responder (N=21)	6 Monate nach RDN Responder (N=16)
Anzahl der Antihypertensiva (N)	6,0 (4,0 ; 6,0)	5,0 (4,0 ; 6,0)	7,0 (6,0 ; 7,0)
Diuretikum (N, %)	46,0 (88,5)	17,0 (81,0)	15,0 (93,8)
Betablocker (N, %)	42,0 (80,8)	16,0 (76,2)	12,0 (75,0)
Kalzium-Antagonisten (N, %)	37,0 (71,2)	15,0 (71,4)	10,0 (62,5)
AT1-Rezeptor-Antagonist (N, %)	36,0 (69,2)	15,0 (71,4)	10,0 (62,5)
Alpha-Agonist (N, %)	31,0 (59,6)	12,0 (57,1)	8,0 (50,0)
ACE-Hemmer (N, %)	17,0 (32,7)	4,0 (19,0)	7,0 (43,7)
Aldosteron-Antagonist (N, %)	16,0 (30,8)	5,0 (23,8)	8,0 (50,0)
Vasodilatator (N, %)	16,0 (30,8)	7,0 (33,3)	8,0 (50,0)
Renin-Inhibitor (N, %)	12,0 (23,0)	1,0 (4,8)	7,0 (43,7)
Alpha-Blocker (N, %)	8,0 (15,4)	1,0 (4,8)	3,0 (18,7)
Statin (N, %)	26,0 (50,0)	13,0 (61,9)	6,0 (37,5)
Thrombozytenaggregationshemmer (N, %)	35,0 (67,3)	19,0 (90,5)	12,0 (75,0)

3.4 12-Kanal-Elektrokardiogramm

Die Herzfrequenz lag vor der RDN im Durchschnitt bei 70,0 Schlägen pro Minute, bei einem RR-Intervall von 885,5 ms (Tabelle 5). Die P-Welle betrug 116,0 ms, die PQ-Zeit 178,0 ms und die QRS-Dauer 94,0 ms. Das QT-Intervall lag bei 400,0 ms, das QTC-Intervall bei 429,0 ms. Der Sokolow-Lyon-Index betrug 2,3 mV. Nach 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion des Sokolow-Lyon-Index um 0,4 mV ($p < 0,01$) in der Gesamtpopulation. Die QRS-Dauer reduzierte sich nach 6 Monaten um 8,0 ms ($p < 0,05$).

Tabelle 5: EKG-Parameter im Verlauf. Die Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

Gesamtpopulation	vor RDN (N=52)	1 Monat nach RDN (N=49)	6 Monate nach RDN (N=40)	p-Wert
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	70,0 (57,0 ; 78,6)	68,5 (60,0 ; 88,5)	72,0 (61,3 ; 80,0)	n.s.
RR-Intervall (ms)	885,5 (768,4 ; 1046,0)	868,0 (698,0 ; 990,9)	827,0 (749,3 ; 974,3)	n.s.
P-Welle (ms)	116,0 (108,0 ; 128,0)	115,0 (106,0 ; 130,1)	118,0 (103,0 ; 129,3)	n.s.
PQ-Zeit (ms)	178,0 (158,8 ; 207,1)	166,0 (157,0 ; 203,6)	176,0 (156,0 ; 204,0)	n.s.
QRS-Dauer (ms)	94,0 (88,0 ; 100,0)	90,0 (84,0 ; 94,0)	86,0 (81,3 ; 96,6)	<0,05
QT-Intervall (ms)	400,0 (384,6 ; 418,6)	387,0 (364,0 ; 411,1)	390,0 (360,0 ; 415,3)	n.s.
QTC-Intervall (ms)	429,0 (406,6 ; 451,3)	419,0 (405,2 ; 450,7)	428,0 (408,3 ; 441,0)	n.s.
Sokolow-Lyon-Index (mV)	2,3 (1,9 ; 3,1)	1,8 (1,4 ; 2,3)	1,9 (1,5 ; 2,3)	<0,01

In der Gruppe der Responder zeigte sich nach 6 Monaten ein Abfall des Sokolow-Lyon-Index um -1,1 mV ($p < 0,05$, Tabelle 6a) und bei Non-Respondern um -0,2 mV ($p < 0,01$, Tabelle 6b). Unter den Respondern reduzierte sich die QRS-Dauer um 8,0 ms ($p < 0,05$) sowie das QTC-Intervall um 19,5 ms ($< 0,05$) signifikant, beide Parameter waren bei den Non-Respondern nicht signifikant verändert. Bei den Non-Respondern stieg die Herzfrequenz nach 6 Monaten um 12 Schläge pro Minute signifikant an ($p < 0,05$), das RR-Intervall reduzierte sich in der gleichen Zeit um 183 ms signifikant ($p < 0,05$), beide Parameter waren in der Gruppe der Responder nicht signifikant verändert.

Tabelle 6a: EKG-Parameter im Verlauf, Responder. Die Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

Responder	vor RDN (N=16)	1 Monat nach RDN (N=16)	6 Monate nach RDN (N=16)	p-Wert
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	77,0 (65,5 ; 84,7)	71,0 (57,2 ; 83,3)	73,0 (56,6 ; 76,2)	n.s.
RR-Intervall (ms)	850,0 (768,2 ; 983,2)	844,0 (719,2 ; 1037,3)	817,0 (781,7 ; 1062,2)	n.s.
P-Welle (ms)	108,0 (96,3 ; 119,0)	133,0 (106,5 ; 142,5)	124,0 (91,3 ; 129,3)	n.s.
PQ-Zeit (ms)	204,0 (157,7 ; 256,0)	206,0 (149,3 ; 244,7)	205,0 (183,5 ; 266,8)	n.s.
QRS-Dauer (ms)	94,0 (90,0 ; 103,3)	90,0 (85,0 ; 93,3)	86,0 (80,0 ; 99,2)	<0,05
QT-Intervall (ms)	400,0 (387,8 ; 414,7)	386,0 (376,0 ; 425,3)	403,0 (368,3 ; 419,0)	n.s.
QTC-Intervall (ms)	435,5 (417,9 ; 469,1)	438,0 (408,8 ; 453,7)	416,0 (398,1 ; 447,7)	<0,05
Sokolow-Lyon-Index (mV)	2,6 (1,8 ; 3,3)	2,0 (1,7 ; 2,6)	1,5 (1,3 ; 2,2)	<0,05

Tabelle 6b: EKG-Parameter im Verlauf, Non-Responder. Die Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

Non-Responder	vor RDN (N=21)	1 Monat nach RDN (N=21)	6 Monate nach RDN (N=21)	p-Wert
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	60,0 (55,7 ; 78,7)	69,5 (56,8 ; 88,2)	72,0 (61,3 ; 81,3)	<0,05
RR-Intervall (ms)	1014,0 (802,7 ; 1085,2)	866,5 (677,8 ; 1048,1)	831,0 (730,7 ; 974,3)	<0,05
P-Welle (ms)	118,0 (106,0 ; 130,6)	118,0 (106,8 ; 128,7)	115,0 (104,5 ; 134,2)	n.s.
PQ-Zeit (ms)	176,0 (161,3 ; 196,7)	165,0 (162,0 ; 186,7)	166,0 (156,0 ; 181,3)	n.s.
QRS-Dauer (ms)	92,0 (80,7 ; 102,0)	86,0 (80,0 ; 94,0)	86,0 (82,0 ; 93,3)	n.s.
QT-Intervall (ms)	398,0 (366,0 ; 424,0)	381,0 (345,7 ; 411,2)	384,0 (358,0 ; 408,7)	n.s.
QTC-Intervall (ms)	407,0 (394,0 ; 437,7)	420,0 (402,8 ; 444,8)	428,0 (411,0 ; 436,0)	n.s.
Sokolow-Lyon-Index (mV)	2,2 (1,9 ; 3,1)	1,7 (1,4 ; 2,2)	2,0 (1,6 ; 2,4)	<0,01

3.5 Laborparameter

Vor der RDN betrug die Kreatinin-Konzentration im Durchschnitt 1,0 mg/dl und die GFR (Cystatin-C-basiert) war mit 96,0 ml/min normwertig (Tabelle 7). Die Harnstoff-Konzentration lag bei 15,0 mg/dl und die durchschnittliche Glukose-Konzentration im Serum betrug 106,0 mg/dl mit einem HbA1c-Wert von 6,2%. Der Lipidstatus wurde mit einer Gesamt-Cholesterin-Konzentration von 177,0 mg/dl, einer HDL-Cholesterin-Konzentration von 43,5 mg/dl und einer LDL-Cholesterin-Konzentration von 99,0 mg/dl gemessen. Die TSH-Konzentration betrug 1,2 mg/dl. 6 Monate nach RDN zeigte sich die Nierenfunktion mit einer unveränderten Kreatinin-Konzentration (1,0 mg/dl) und einem nicht signifikanten Abfall der GFR von 96,0 auf 90,0 ml/min stabil. Es kam im zeitlichen Verlauf zu einem signifikanten Anstieg der Harnstoff-Konzentration von initial 15,0 mg/dl auf 18,0 mg/dl ($p < 0,05$). Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Gegenüberstellung von Respondern und Non-Respondern.

Tabelle 7: Laborparameter. Die Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

Laborparameter und Biomarker	vor RDN (N=52)	1 Monat nach RDN (N=49)	6 Monate nach RDN (N=40)	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	1,0 (0,8 ; 1,2)	0,9 (0,8 ; 1,2)	1,0 (0,9 ; 1,3)	n.s.
Cystatin-C (mg/l)	0,8 (0,7 ; 1,0)	0,8 (0,7 ; 0,9)	0,9 (0,7 ; 1,0)	n.s.
GFR (Cystatin-C-basiert, ml/min)	96,0 (75,5 ; 105,8)	100,5 (86,0 ; 110,0)	90,0 (81,0 ; 102,6)	n.s.
Harnstoff (mg/dl)	15,0 (14,0 ; 19,0)	17,5 (13,0 ; 21,5)	18,0 (14,0 ; 22,3)	<0,05
Glukose (mg/dl)	106,0 (98,1 ; 135,1)	115,0 (101,0 ; 149,3)	132,0 (104,0 ; 157,1)	n.s.
HbA1c (%)	6,2 (5,4 ; 7,2)	6,3 (5,7 ; 7,4)	6,6 (6,0 ; 7,6)	n.s.
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	177,0 (151,2 ; 213,1)	182,5 (159,6 ; 194,7)	174,5 (158,7 ; 187,0)	n.s.
HDL-Cholesterin (mg/dl)	43,5 (32,9 ; 67,0)	45,0 (31,4 ; 64,9)	42,0 (31,6 ; 61,3)	n.s.
LDL-Cholesterin (mg/dl)	99,0 (66,3 ; 121,0)	97,0 (77,3 ; 120,3)	86,0 (7,0 ; 100,3)	n.s.
Triglyzeride (mg/dl)	144,0 (82,9 ; 271,0)	161,5 (97,3 ; 285,6)	189,0 (106,0 ; 316,0)	n.s.
TSH (mg/dl)	1,2 (0,8 ; 1,5)	1,1 (0,6 ; 1,5)	1,4 (1,0 ; 2,1)	n.s.
Reninaktivität (µg/l/h)	0,85 (0,24 ; 1,47)	1,00 (0,38 ; 1,01)	0,95 (0,40 ; 1,53)	n.s.

3.6 Biomarker

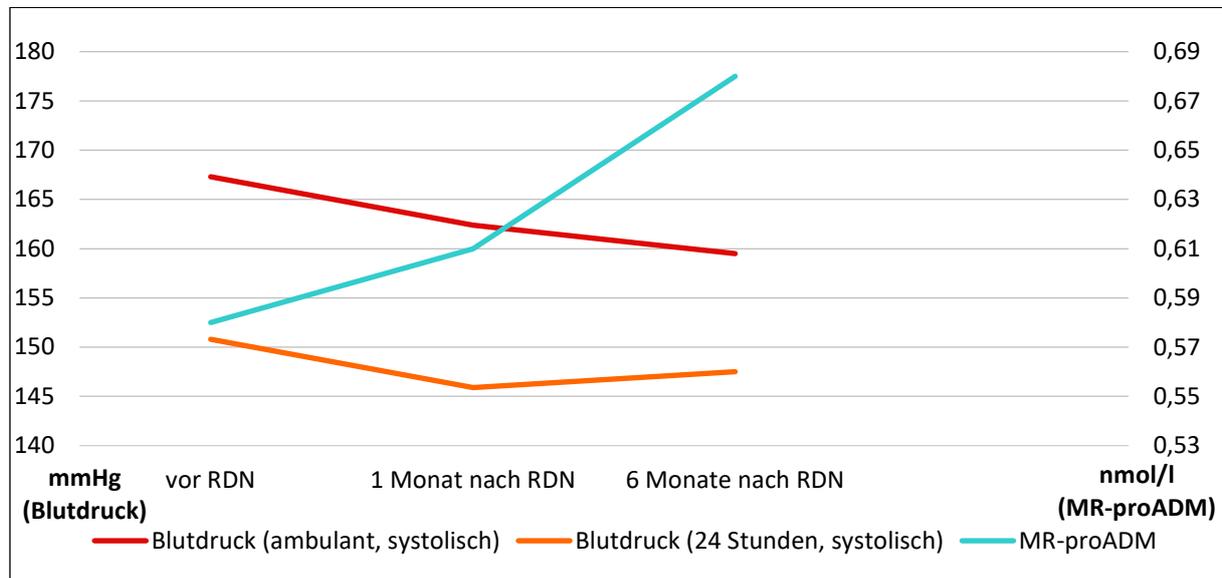
In einer Subanalyse wurden bei 25 Patienten Biomarker über einen Verlauf von 6 Monaten nach RDN untersucht. In dieser Kohorte wurden insgesamt 12 Patienten als Responder sowie 13 Patienten als Non-Responder identifiziert. Die Labormessung der Biomarker ergab für BNP, NT-proBNP, hsTnI, MR-proANP und ST2 keine signifikante Veränderung 6 Monate nach RDN (Tabelle 8).

Tabelle 8: Biomarker im zeitlichen Verlauf, Gesamtpopulation. Die Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

	vor RDN (N=25)	1 Monat nach RDN (N=25)	6 Monate nach RDN (N=25)	p-Wert
BNP (pg/ml)	54,1 (25,1 ; 126,0)	53,0 (28,0 ; 151,2)	59,2 (23,0 ; 107,9)	n.s.
NT-proBNP (pg/ml)	162,8 (68,1 ; 409,7)	225,4 (98,0 ; 536,1)	249,7 (88,1 ; 486,4)	n.s.
HsTnI (pg/ml)	4,9 (3,6 ; 9,8)	7,3 (4,4 ; 10,2)	5,9 (3,5 ; 9,8)	n.s.
MR-proADM (nmol/l)	0,58 (0,46 ; 0,84)	0,61 (0,52 ; 0,91)	0,68 (0,55 ; 0,87)	<0,01
MR-proANP (pmol/l)	94,2 (56,2 ; 159,4)	94,2 (52,2 ; 195,2)	92,5 (58,2 ; 153,2)	n.s.
ST2 (ng/ml)	17,7 (13,0 ; 26,4)	21,4 (16,0 ; 28,2)	20,5 (15,7 ; 26,7)	n.s.
Galectin-3 (ng/ml)	13,4 (11,5 ; 17,6)	15,9 (11,2 ; 17,6)	15,8 (14,1 ; 18,5)	n.s.

MR-proADM dagegen zeigte einen signifikanten Anstieg von 0,58 auf 0,68 nmol/l ($p < 0,01$, Abbildung 10). Zudem zeigte sich eine inverse Korrelation für die MR-proADM-Konzentration mit der Blutdruckentwicklung in der Gesamtpopulation (Koeffizient -0,0032, $p < 0,05$).

Abbildung 10: Die zeitliche Dynamik von MR-proADM und systolischem Blutdruck in der Gesamtpopulation.

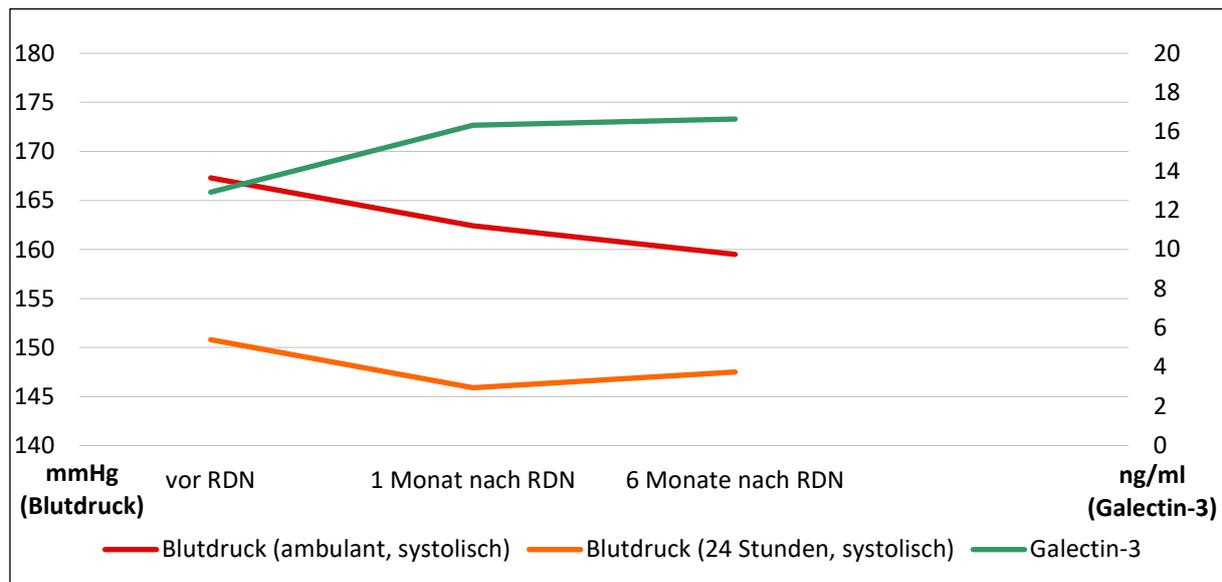


Unter den 12 Respondern der Subanalyse zeigte sich ein signifikanter MR-proADM Anstieg 6 Monate nach RDN von 0,72 auf 0,86 nmol/l (Tabelle 9). In der Gruppe der 13 Non-Responder der Subanalyse zeigte MR-proADM keine signifikante Veränderung. Galectin-3 zeigte bei den 12 Respondern der Subanalyse einen signifikanten Anstieg von 12,9 auf 16,6 ng/ml ($p < 0,01$, Abbildung 11), in der Gruppe der 13 Non-Responder der Subanalyse hingegen keine signifikante Veränderung. Die übrigen Biomarker zeigten keine signifikante Veränderung nach RDN. Es zeigte sich eine inverse Korrelation für die Galectin-3-Konzentration mit der Blutdruckentwicklung, welche jedoch ausschließlich bei den Respondern nachweisbar war (Koeffizient $-0,0014$, $p < 0,05$).

Tabelle 9: Biomarker im zeitlichen Verlauf, Responder und Non-Responder. Die Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

Responder	vor RDN (N=12)	1 Monat nach RDN (N=12)	6 Monate nach RDN (N=12)	p-Wert
BNP (pg/ml)	94,9 (32,1 ; 276,4)	69,5 (34,2 ; 221,8)	69,9 (20,3 ; 189,8)	n.s.
NT-proBNP (pg/ml)	388,3 (138,5 ; 1133,3)	292,5 (106,1 ; 1175,8)	389,7 (86,2 ; 726,9)	n.s.
HsTnI (pg/ml)	5,8 (4,3 ; 8,3)	6,3 (4,9 ; 8,1)	5,6 (3,8 ; 8,2)	n.s.
MR-proADM (nmol/l)	0,72 (0,52 ; 0,85)	0,78 (0,58 ; 1,03)	0,86 (0,70 ; 1,09)	<0,01
MR-proANP (pmol/l)	109,1 (55,7 ; 161,5)	122,1 (80,4 ; 245,7)	124,9 (72,0 ; 214,7)	n.s.
ST2 (ng/ml)	15,2 (13,1 ; 21,9)	19,6 (14,4 ; 22,8)	17,5 (15,3 ; 23,3)	n.s.
Galectin-3 (ng/ml)	12,9 (11,1 ; 15,7)	16,3 (13,0 ; 17,7)	16,6 (14,5 ; 18,2)	<0,01
Non-Responder	vor RDN (N=13)	1 Monat nach RDN (N=13)	6 Monate nach RDN (N=13)	p-Wert
BNP (pg/ml)	48,9 (18,0 ; 194,8)	79,0 (28,5 ; 182,2)	56,1 (29,4 ; 123,5)	n.s.
NT-proBNP (pg/ml)	124,5 (34,9 ; 292,9)	225,4 (100,2 ; 536,1)	216,1 (91,8 ; 421,7)	n.s.
HsTnI (pg/ml)	5,1 (3,4 ; 11,5)	7,8 (2,8 ; 12,1)	6,3 (3,6 ; 10,6)	n.s.
MR-proADM (nmol/l)	0,55 (0,45 ; 0,70)	0,55 (0,52 ; 0,67)	0,59 (0,53 ; 0,68)	n.s.
MR-proANP (pmol/l)	110,4 (57,5 ; 187,1)	95,6 (51,1 ; 179,2)	73,7 (57,4 ; 139,5)	n.s.
ST2 (ng/ml)	18,7 (13,5 ; 27,3)	23,4 (14,7 ; 34,5)	24,5 (15,3 ; 29,4)	n.s.
Galectin-3 (ng/ml)	12,9 (10,5 ; 17,9)	11,0 (9,8 ; 17,4)	14,1 (11,1 ; 16,3)	n.s.

Abbildung 11: Die zeitliche Dynamik von Galectin-3 und Blutdruck (Responder).



Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutdruckentwicklung und der Höhe der Biomarker-Konzentration bei Einschluss in die Studie (Tabelle 10).

Tabelle 10: Korrelation der Biomarker-Konzentrationen bei Einschluss in die Studie mit der Blutdruckentwicklung.

	Korrelationskoeffizient Non-Responder	p-Wert Non-Responder	Korrelationskoeffizient Responder	p-Wert Responder
BNP (pg/ml)	0,46	n.s.	0,09	n.s.
NT-proBNP (pg/ml)	0,43	n.s.	0,13	n.s.
HsTnI (pg/ml)	0,43	n.s.	0,26	n.s.
MR-proADM (nmol/l)	0,03	n.s.	0,08	n.s.
MR-proANP (pmol/l)	0,30	n.s.	0,60	n.s.
ST2 (ng/ml)	0,46	n.s.	0,46	n.s.
Galectin-3 (ng/ml)	0,24	n.s.	0,18	n.s.

3.7 Denervierungsparameter

In der rechten Nierenarterie wurden im Mittel 6,0 Ablationspunkte gesetzt, bei einer mittleren Impedanz von 289,0 Ω , einem prozentualen Impedanz-Abfall von 15,4% und einer maximalen mittleren Temperatur von 56,1 °C (Tabelle 11). In der linken Nierenarterie wurden im Mittel 5,0 Ablationspunkte gesetzt, bei einer mittleren Impedanz von 292,0 Ω , einem prozentualen Impedanz-Abfall von 16,6% und einer maximalen mittleren Temperatur von 56,5 °C.

Tabelle 11: Periinterventionelle RDN-Parameter. Die Variablen sind als Median dargestellt sowie in Klammern in 25%- und 75%-Quantilen.

Rechte Nierenarterie	
Anzahl der Ablationspunkte (Mittelwert, N)	6,0 (5,0 ; 7,0)
Impedanz (Mittelwert, Ω)	289,0 (271,8 ; 314,9)
Impedanz-Abfall (Mittelwert, %)	15,4 (13,2 ; 18,1)
Maximale Temperatur (°C)	56,1 (53,4 ; 59,7)
Linke Nierenarterie	
Anzahl der Ablationspunkte (Mittelwert, N)	5,0 (5,0 ; 6,0)
Impedanz (Mittelwert, Ω)	292,0 (270,7 ; 315,5)
Impedanz-Abfall (Mittelwert, %)	16,6 (14,0 ; 18,1)
Maximale Temperatur (°C)	56,5 (52,2 ; 59,5)

3.8 Komplikationen

Im Verlauf der RDN traten in der Gesamtkohorte ein passagerer atrioventrikulärer Block vom Typ III, eine Leistenblutung und ein Aneurysma spurium auf. Alle unerwünschten Ereignisse konnten konservativ behandelt werden.

4 DISKUSSION

Der arterielle Hypertonus ist eine weltweit bedeutende Erkrankung und geht mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (1). In Deutschland liegt bei ca. 30% der Bevölkerung ein Hypertonus vor (85). Die Prävalenz ist deutlich altersabhängig und erreicht bis zu 75% bei Menschen in einem Alter von 70-79 Jahren (85). In der *Study of Health in Pomerania* sowie drei in der Region Augsburg durchgeführten Studien (MONICA S2, MONICA S3, MONICA S4) wurde eine Prävalenz des therapierefraktären arteriellen Hypertonus bei Männern von 18% und bei Frauen von 22% beschrieben (86). Mit der Einführung der RDN wurde ein interventionelles Verfahren entwickelt, um Patienten mit einem therapieresistenten Hypertonus zu behandeln.

Ziel dieser Arbeit war es, den blutdrucksenkenden Effekt der RDN und einen potentiellen Einfluss auf kardiale Biomarker und deren potentiellen diagnostischen Nutzen in einer interdisziplinären Studienpopulation zu untersuchen.

Hinsichtlich der Blutdruckreduktion nach RDN erbrachten bisherige Studien unterschiedliche Ergebnisse. So demonstrierten die *Symplcity* HTN-1 und HTN-2 Studien eine deutliche Reduktion, wo hingegen die *Symplcity* HTN-3 Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Scheinbehandlung und einer Denervierung bewies (34-36). Bei jenen Patienten, die renal denerviert wurden, zeigte sich in der HTN-3 Studie eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von 14,1 mmHg. Patienten, die einer Scheinprozedur unterzogen wurden, erreichten eine Blutdruckreduktion von 11,7 mmHg, die Differenz beider Behandlungsarme war nicht signifikant (36). Die HTN-3 Studie ist bisher die einzige Denervierungsstudie, welche eine Scheinbehandlung durchgeführt hat und diese dann der therapierten Gruppe gegenübergestellt hat. Die multizentrische französische Studie *Renal Denervation for Hypertension* konnte indes ein viel versprechendes Ergebnis für den potentiellen Effekt der RDN-Behandlung vorweisen (87). Es wurden nur diejenigen Zentren in die Studie aufgenommen, welche bereits Erfahrungen mit der RDN hatten. Weiterhin wurden bei den meisten Patienten mehr als vier Ablationspunkte gesetzt, in der rechten Nierenarterie wurden im Mittel sechs und in der linken im Mittel fünf Punkte gesetzt. Im Unterschied zur HTN-3 Studie wurde hier ebenfalls die medikamentöse Therapie mit

Indapamid, Ramipril und Amlodipin standardisiert und intensiv begleitet. Nach 6 Monaten zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Senkung um 9,9 mmHg systolisch und in der RDN-Gruppe eine Senkung um 15,8 mmHg systolisch, die Differenz von 5,9 mmHg fiel signifikant aus (87).

Fraglich bleibt, wodurch in der HTN-3 Studie die Blutdruckreduktion in der Gruppe der Scheinbehandlungen zustande kam. Die Effektivität der medikamentösen Therapie hängt im Wesentlichen von der Compliance der Patienten ab. Es wäre daher eine gesteigerte Compliance im Rahmen der Studienteilnahme denkbar. Eine mangelnde Compliance medikamentös antihypertensiv behandelter Patienten konnte durch eine toxikologische Urindiagnostik auf Medikamentenmetabolite in vielen Studien gezeigt werden (88, 89). Eine andere Erklärung wäre ein potentieller Placebo-Effekt, jedoch konnten bisherige Studien keine Blutdruckreduktion durch den Placebo-Effekt beschreiben (90, 91). Die HTN-1 3-Jahres-Daten zeigten eine anhaltende Reduktion über die Studiendauer von 6 Monaten hinweg (92). Ob ein Placebo-Effekt so lange wirksam sein kann, ist nicht hinreichend belegt (93, 94). Inwieweit die Ergebnisse durch einen überlappenden medikamentösen Effekt, durch ein Nichterreichen des *steady state* vor Beginn der Studie beeinflusst wurden, konnte ebenfalls nicht eindeutig beurteilt werden.

Die fehlende statistische Signifikanz der Blutdruckreduktion in unserer Studie erklärt sich möglicherweise durch die zu geringe Patientenzahl. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten im Rahmen weiterführender Analysen nach ihrem Therapieansprechen unterteilt. Patienten mit einer Blutdruckreduktion von >5 mmHg in der Langzeitmessung oder >10 mmHg in der ambulanten Messung wurden als Responder definiert. Unsere Studienpopulation teilte sich in 30,8% Responder und 40,4% Non-Responder auf. Nach der Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte sich bei den Respondern eine signifikante Reduktion des Blutdrucks von 37,1 mmHg systolisch in der ambulanten Messung nach 6 Monaten. Die Langzeitmessung ergab eine signifikante Reduktion von 20,8 mmHg systolisch. Bei den 21 Non-Respondern zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks. In dem prospektiven, offenen, globalen *Symplcity*-Register wurden die Daten von insgesamt 998 Patienten 6 Monate nach RDN analysiert (95). Diese bislang größte Population zur RDN zeigte eine signifikante

Reduktion des Blutdrucks von 11,6 mmHg systolisch in der ambulanten Messung und 6,6 mmHg systolisch in der Langzeit-Blutdruckmessung (95). Die Höhe der Blutdruckreduktion lag über den Werten unserer Arbeit, jedoch deutlich unter den vorherigen Ergebnissen der HTN-Studien.

Da die Stromübertragung zur *Adventitia* in der Nierenarterie maßgeblich den Erfolg der Blutdruckreduktion beeinflusst, kommt dem Denervierungskatheter eine besondere Bedeutung zu. In unserer Arbeit nutzten wir den *Symlicity-Katheter Flex 2* von *Medtronic*, dessen Merkmal eine flexible Spitze mit einer Platinelektrode ist. Vorteilhaft an dem Katheter war die Flexibilität des Systems, jedoch ließ sich nur indirekt überprüfen, ob die Platinelektrode der Wand der Nierenarterie anhaftet. Nach jeder Ablation war eine erneute Ausrichtung des Katheters notwendig, was sowohl die Interventionszeit verlängerte, als auch die fehlende Überprüfbarkeit verschärfte. Somit blieb mitunter unklar, ob eine tatsächliche zirkumferenzielle Denervierung der Nierenarterie gewährleistet wurde. Aufgrund der Vielfältigkeit der Denervierungskatheter muss diskutiert werden, inwieweit ein anderes System optimalere Ergebnisse erzielen kann. Der Denervierungskatheter *Vessix* erreichte 6 Monate nach der Denervierung bei 146 Patienten eine signifikante Reduktion von 24,7 mmHg in der ambulanten Messung und 8,4 mmHg systolisch in der Langzeit-Blutdruckmessung (96). Die Blutdruckreduktion durch den *Vessix-Katheter* war in der ambulanten Blutdruckmessung um 10,6 mmHg systolisch effektiver, als die des *Symlicity-Systems* (96). Die Elektroden des Katheters sind auf einem Ballon geladen, ein konstanter Kontakt mit der Nierenarterienwand ist dadurch gewährleistet und nur eine einmalige Ablation pro Nierenarterie notwendig. Nachteilig wirkt hier jedoch die Blutflussunterbrechung der Niere und die daraus resultierende ausbleibende Kühlung.

Die Lokalisation der Ablationspunkte hat eine entscheidende Bedeutung auf den Erfolg der RDN. Die Studienlage empfiehlt eine helikale Ablation von distal nach proximal im Bereich der *A. renalis* beidseits (34). Eine Studie von Mahfoud et al. konnte in Tierversuchen nachweisen, dass eine Ablation der distalen Nierenarterie sowie der abgehenden Arterien eine signifikant höhere Blutdruckreduktion gegenüber der alleinigen Ablation des Nierenarterienstammes hatte (97). Konträr zu diesen Erkenntnissen stehen vorherige Studien, in welchen gezeigt werden konnte, dass die höchste Dichte an sympathischen

Nervenfasern im proximalen und mittleren Segment der Nierenarterie aufzufinden sind (33, 98). Ein Erklärungsversuch für die unterschiedlichen Studienergebnisse ist die Tiefe der Ablation, welche zwischen 4-7 mm beträgt. Eine mögliche Präferenz der distalen Nierenarterie sowie der Segmentarterien muss in diesem Sinne diskutiert werden (99, 100). Basierend auf den bisherigen Empfehlungen und um eventuellen Verletzungen der Nierenarterie vorzubeugen, haben wir in unserer Studie den Nierenarterienstamm bis zur Bifurkation beidseits denerviert.

Da der tatsächliche Therapienutzen der RDN nicht abschließend geklärt ist, kommt der Identifikation von potentiellen Respondern eine hohe Bedeutung zu. Bisherige Studien zeigten einen erhöhten Ausgangsblutdruck als positiven prognostischen Faktor (34). Zudem konnte eine Studie von Zuern et al. zeigen, dass ein gesteigerter Baroreflex mit einem wahrscheinlicheren Ansprechen auf die RDN einhergeht (101). Weiterhin wurden Biomarker der endovaskulären Funktion an RDN-Patienten untersucht (102). Dörr et al. konnten zeigen, dass die angiogenen Faktoren lösliche Fms-ähnliche-Tyrosin-kinase-1 (sFLT-1), interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) und vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) bei Respondern vor RDN signifikant höher waren als bei Non-Respondern (102). Es wurden insgesamt 55 Patienten denerviert und eine Blutdruckreduktion von 31,6 mmHg systolisch nach 6 Monaten erreicht. Erhöhte Konzentrationen von sFLT-1, ICAM-1 und VCAM-1 beim Studieneinschluss waren prädiktiv für ein Therapieansprechen mit entsprechender Blutdruckreduktion (103-105).

Die Verwendung von Biomarkern in der Diagnostik und dem Management einer Therapie ist insbesondere in der kardiovaskulären Medizin gut etabliert (106, 107). Zudem können Biomarker auch für eine prognostische Abschätzung einer Erkrankung verwendet werden (108). So kann eine Erhöhung des kardialen Proteins Troponin zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes und für eine langfristige Prognoseerhebung verwendet werden (60). Als kardiale Biomarker wurden im Rahmen dieser Arbeit MR-proADM, hsTnl, Galectin-3, ST2, MR-proANP und NT-proBNP gemessen. MR-proADM zeigte bei den Respondern eine statistisch signifikante Steigerung von 0,72 nmol/l auf 0,86 nmol/l. Eine Erhöhung von MR-proADM wurde bei akuter Dyspnoe und Herzinsuffizienz beschrieben und geht mit einer eingeschränkten Prognose einher (109, 110). Erhöhte Konzentrationen wurden weiterhin bei

kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus Typ II und Fettstoffwechselstörungen sowie den kardiovaskulären Erkrankungen Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung und periphere Arteriosklerose beobachtet (68). MR-proADM ist jedoch auch ein potenter Vasodilatator, der zu einer gesteigerten renalen Filtrationsrate und einer Steigerung der Herzfrequenz führen kann (111, 112). Denkbar wäre somit eine Induktion vasodilatierender Effekte durch die RDN, welche durch ADM verstärkt werden. Der tatsächliche pathophysiologische Einfluss von MR-proADM im kardiovaskulären System ist aktuell nicht ausreichend verstanden, so dass eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse derzeit nicht abschließend möglich erscheint.

Galectin-3 zeigte bei den Respondern nach 6 Monaten einen signifikanten Anstieg um 3,7 ng/ml. Bei den Non-Respondern kam es zu keiner signifikanten Veränderung. Das Protein ist ein inflammatorischer Mediator, der am fibrotischen Umbau diverser Organe beteiligt ist (113, 114). In Bezug auf das kardiovaskuläre System korrelieren erhöhte Konzentrationen von Galectin-3 mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz (115). Ein negativer prognostischer Nutzen konnte für den Verlauf der Herzinsuffizienz hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität, nachgewiesen werden (96). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lässt sich der Anstieg des Proteins jedoch ebenfalls nicht abschließend erklären. Keiner der gemessenen Biomarker bei Einschluss in die Studie zeigte einen prognostischen Nutzen für das Therapieansprechen.

In der Analyse der Medikation wurden die Patienten ebenfalls in Responder und Non-Responder aufgeteilt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Einnahme von Renin-Inhibitoren. Unter den Non-Respondern fand sich ein Patient (4,8%) mit einem Renin-Inhibitor, bei den Respondern waren es 7 (43,7%), die Differenz war mit einem p-Wert von <0,001 signifikant. Die Patienten der HTN-1 Studie hatten zu 14% einen Renin-Inhibitor eingenommen (34). In der HTN-2 Studie nahmen 15% der Patienten, welche eine RDN erhielten, einen Renin-Inhibitor, in der Kontrollgruppe fanden sich 19% (35). Patienten der HTN-3 Studie nahmen zu 7% einen Renin-Inhibitor (Therapiegruppe und Scheinprozedur) ein (36). Ein klarer kausaler Zusammenhang zwischen Einnahme eines Renin-Inhibitors und einem Therapieansprechen ist anhand der vorliegenden Ergebnisse bisher nicht möglich. Fraglich bleibt auch, ob Patienten, welche die Maximaldosis von Renin-Inhibitoren

einnehmen, einen Therapieerfolg durch die RDN erfahren. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Renin-Inhibitoren in der Behandlung des Bluthochdrucks aktuell einen sehr geringen Stellenwert besitzen. Im direktem Vergleich mit den etablierten Antihypertensiva konnten die Renin-Inhibitoren keine überlegene Blutdruckreduktion demonstrieren bei jedoch höheren Kosten (116-118).

Die Nierenfunktion wurde über eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin, Cystatin-C und der GFR überprüft. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Steigerung des Harnstoffs um 3 mg/dl über einen Verlauf von 6 Monaten. Eine Harnstoffhöhung wird bei einer Niereninsuffizienz beobachtet. Kreatinin, Cystatin-C und die GFR zeigten jedoch keine signifikante Veränderung, so dass kein Anhalt für einen relevanten Nierenschaden bestand. Die Glukose-Konzentration, das HbA1c, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, sowie TSH und die Reninaktivität blieben im Normbereich und zeigten keine signifikanten Veränderungen. Die Studienergebnisse liegen in Übereinkunft mit der aktuellen Studienlage, welche keinen Hinweis auf eine negative Beeinflussung der Nierenfunktion durch eine RDN-Behandlung zeigte (119, 120).

Elektrokardiographisch zeigte sich ein signifikanter Abfall des Sokolow-Lyon-Index, welcher als Parameter für eine Linksherzhypertrophie dient. Außerdem zeigte sich eine signifikante Reduktion der QRS-Dauer um 8 Millisekunden. Die Herzfrequenz zeigte in diesem Kollektiv keine signifikante Veränderung. Einige Arbeiten konnten echokardiographisch und MR-tomographisch eine Reduktion der Linksherzhypertrophie und der Herzfrequenz nach RDN zeigen (40, 121, 122). Eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse um 7,1% bei gleichzeitig signifikanter Reduktion des Blutdrucks konnte bei insgesamt 55 Patienten 6 Monate nach RDN gezeigt werden (40). Eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute, nach einer Beobachtungszeit von 6 Monaten, bei gleichzeitig reduzierter Anzahl an supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen und gesunkenem Blutdruck zeigte sich bei 14 Patienten (123). Unsere Studie konnte nun erstmalig eine elektrokardiographische Reduktion der Linksherzhypertrophie-Zeichen zeigen, wenngleich sich die Herzfrequenz unverändert verhielt.

4.1 Kritische Auseinandersetzung

Mehrere Aspekte der vorliegenden Arbeit sollten kritisch bedacht werden. Zunächst ist die Patientenpopulation mit 52 Patienten verhältnismäßig klein. Insbesondere für die Analyse von Biomarkerveränderungen wäre eine größere Population hilfreich. Über den Zeitraum von 33 Monaten konnten jedoch nach sorgfältiger Selektion maximal 52 Patienten mit einem therapieresistenten Hypertonus eingeschlossen werden.

Die RDN stellt ein invasives Verfahren dar, welches von erfahrenen, interventionell tätigen Ärzten durchgeführt wird. Die HTN-3 Studie hatte als Scheinprozedur bei einem Teil der Patienten eine digitale Subtraktionsangiographie der Nierenarterien durchgeführt. Aufgrund der invasiven Natur der Scheinprozedur und den damit verbundenen Risiken haben wir keine Doppelblindstudie mit entsprechender Randomisierung durchgeführt. Die zahlreichen Vorteile einer Randomisierung und doppelter Verblindung sind belegt, eine Studie von Suresh aus dem Jahr 2011 bestätigte dies erneut (124). Somit wäre der Vergleich der RDN mit einer Scheinprozedur analog zur HTN-3 Studie wünschenswert gewesen.

Die vorliegenden Kontrolluntersuchungen beliefen sich in dieser Studie auf maximal 6 Monate. Die Daten der HTN-1 Studie zeigten jedoch, dass die Blutdruckreduktion über den Zeitraum von 3 Jahren entstehen kann (125). Es wäre somit auch ein langfristiger Beobachtungszeitraum anzustreben, um ein protrahiertes Ansprechen und die Nachhaltigkeit des Eingriffes erfassen zu können.

Um die absolute Objektivität der Blutdruckreduktion zu gewährleisten, sollten möglichst viele Variablen konstant bleiben. Die Medikation wurde daher im Sinne der Studie nicht oder nur bei akutem Bedarf geändert. Dennoch kann die Compliance hinsichtlich der Medikamenten-Einnahme nicht sicher beurteilt werden, da keine Bestimmung der entsprechenden Metabolite durchgeführt worden ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der arterielle Hypertonus stellt einen relevanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen dar und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Besonders gefährdet sind Patienten, die einen therapieresistenten arteriellen Hypertonus aufweisen, da diese trotz umfangreicher medikamentöser Therapie keine adäquate Reduktion des Blutdrucks erreichen. Als Therapieverfahren steht für diese Patienten die interventionelle renale Sympathikusdenervierung zur Verfügung. Nach RDN kam es in mehreren Studien zu einer signifikanten Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Ziel dieser Arbeit war es, die Methode in einem interdisziplinär selektionierten Patientenkollektiv und die Entwicklung kardialer Biomarker prädiktiv und im Verlauf nach RDN zu untersuchen. Insbesondere sollten mögliche RDN-Therapie-Responder identifiziert und charakterisiert werden.

In unserer Studie wurden 52 Patienten eingeschlossen und über einen Verlauf von 6 Monaten nach RDN beobachtet. Es zeigte sich eine Blutdruckreduktion von 7,8/1,9 mmHg ambulant sowie 3,3/5,1 mmHg in der Langzeitmessung. 30,8% der Patienten waren Responder (Blutdruckreduktion >5 mmHg in der Langzeitmessung oder >10 mmHg in der ambulanten Messung). Diese Patienten zeigten nach 6 Monaten eine Reduktion des Blutdrucks von 37,1 mmHg systolisch in der ambulanten Messung sowie 20,8 mmHg systolisch in der Langzeitmessung. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Elektrokardiographisch zeigte sich ein signifikanter Abfall des Sokolow-Lyon-Index als Surrogatmarker für eine linksventrikuläre Hypertrophie. MR-proADM-Konzentrationen stiegen 6 Monate nach RDN signifikant an und waren invers assoziiert mit der Blutdruckentwicklung. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation der initialen Biomarker-Konzentrationen mit der Blutdruckentwicklung, so dass sich kein Nutzen eines Biomarker-Einsatzes für die Prädiktion eines möglichen Therapieansprechens ableiten ließ. Die pathophysiologische Bedeutung von MR-proADM im Rahmen der Blutdruckregulation lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten.

Einen besonderen Stellenwert zur weiteren Etablierung der RDN scheint die prospektive Identifikation von Therapie-Respondern zu haben. Dies sollte Ziel zukünftiger multizentrischer Studien sein.

6 SUMMARY

Arterial hypertension is a major risk factor for cardiovascular sequelae and is accompanied with higher mortality and morbidity. Patients suffering from therapy resistant hypertension are especially endangered, since they cannot attain physiological blood pressure levels through medical therapy. The renal denervation provides a therapeutic solution for those patients. It has shown to reduce the systolic and diastolic blood pressure significantly in multiple studies. The purpose of this study was to evaluate this method in an interdisciplinary patient base, as well as investigate the correlation in regards to the development of cardiac biomarkers. A vital ambition was the identification of responders to the renal denervation.

We recruited 52 patients and observed their development over the course of 6 months. A reduction of 7,8/1,9 mmHg in the ambulatory, as well as 3,3/5,1 mmHg in the long term blood pressure measurement could be observed. 43,2% were responders (with a blood pressure reduction >5 mmHg in the long term or >10 mmHg in the ambulatory blood pressure measurement). These patients showed a significant reduction of 37,1 mmHg in the systolic ambulatory, as well as 20,8 mmHg systolic in the long term blood pressure measurement. There were no severe complications. We could detect a significant reduction of the Sokolow-Lyon-Index in the electrocardiogram, which was used as a surrogate marker for left ventricular hypertrophy. The MR-proADM-concentration was shown to increase 6 months after renal denervation and was inversely associated with the progression of the blood pressure. No significant correlation was found between the initial biomarker concentration and the blood pressure trend resulting in no effective use of the biomarkers for the prediction of possible responders to the renal denervation. The pathophysiologic implication of MR-proADM in regard to the blood pressure development is currently not conclusive.

Future studies should emphasize on the necessity of identifying possible responders to the renal denervation to further encourage the establishment of the procedure.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
3. Schirpenbach C, Reincke M. [Epidemiology and etiology of therapy-resistant hypertension]. *Der Internist*. 2009;50(1):7-16.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
5. Weber MA, Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation*. 1994;90(5):2291-8.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
7. Ferrari P, Ostini E, Allemann Y, de Courten M, Weidmann P. Diagnostic value of ambulatory daily blood pressure profile: comparison with measurements performed by a laboratory technician. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1992;122(36):1317-24.

8. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(9):1002-6.
9. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(6):410-7.
10. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
11. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *Journal of Hypertension*. 1998;16(12 Pt 2):1871-8.
12. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics*. 2009;41(6):677-87.
13. Whitworth JA, World Health Organization IsoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003;21(11):1983-92.
14. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53.
15. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
16. Valentine PS, Epstein L. Sleep apnea: causes and solutions. *Occupational health & safety*. 2011;80(7):76-7.

17. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
18. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371(9628):1921-6.
19. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, et al. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *Journal of Hypertension*. 2003;21(6):1157-62.
20. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Laybourn C, Christoffersen JK, Norgaard H, et al. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 1996;10(2):83-5.
21. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 1993;11(6):647-55.
22. Takahashi H. Upregulation of the Renin-Angiotensin-aldosterone-ouabain system in the brain is the core mechanism in the genesis of all types of hypertension. *International Journal of Hypertension*. 2012;242786.
23. Rosendorff C. Alpha-adrenoreceptors in hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1986;8(2):3-7.
24. Cannon B. The effects of progressive sympathectomy on blood pressure. *American Journal of Physiology*. 1931;97(4):592-6.
25. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *The Journal of the American Medical Association*. 2002;288(22):2880-3.

26. Mancia G, Failla M, Grappiolo A, Giannattasio C. Present and future role of combination treatment in hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998;31(2):S41-4.
27. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *British Medical Journal*. 2003;326(7404):1427.
28. Stefan Silbernagl H-CP, Armin Kurtz. *Physiologie*. 7 ed 2014. 1024 p.
29. Feller I, Woodburne RT. Surgical anatomy of the abdominal aorta. *Annals of Surgery*. 1961;154(6)Suppl:239-52.
30. Jan Behrends JB. *Duale Reihe Physiologie* 2015. 848 p.
31. Gerhard Aumüller JE, Joachim Kirsch , SiGFRied Mense *Duale Reihe Anatomie*. 3 ed: Thieme; 2014.
32. Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F, Kizilkilic O, Koc Z, Koca N. Renal artery origins and variations: angiographic evaluation of 855 consecutive patients. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2006;12(4):183-6.
33. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):635-43.
34. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.

35. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 4;376(9756):1903-9.
36. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1393-401.
37. Shantha GP, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep & Breathing*. 2015;19(1):29-34.
38. Di Daniele N, Rovella V, Violo L, De Francesco M, Sperandio M, Spinelli A, et al. Reduction of left ventricular hypertrophy detected by cardiac magnetic resonance in a patient after renal denervation. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014;16(10):721-3.
39. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940-6.
40. Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *European Heart Journal*. 2014;35(33):2224-31b.
41. Hoffmann BA, Steven D, Willems S, Sydow K. Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(12):E21.
42. Ramachandran S, Vasan. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62.

43. Buckley MG, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA. Brain and atrial natriuretic peptides: a dual peptide system of potential importance in sodium balance and blood pressure regulation in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 1994;12(7):809-13.
44. Aizawa N, Ishizuka O, Ogawa T, Mizusawa H, Igawa Y, Nishizawa O, et al. Effects of natriuretic peptides on intracavernous pressure and blood pressure in conscious rats. *The Journal of Sexual Medicine*. 2008;5(10):2312-7.
45. De Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation*. 2002;106(23):2868-70.
46. Hunt PJ. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clinical Endocrinology*. 1997;47(3):287-96.
47. Christ M, Mueller C. Use of natriuretic peptide assay in dyspnea. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;105(6):95-100.
48. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;134(5):437-44.
49. Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovascular Research*. 2005;68(1):8-17.
50. Lainscak M, von Haehling S, Anker SD. Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: from BNP, NT-proBNP, and MR-proANP to routine biochemical markers. *International Journal of Cardiology*. 2009;132(3):303-11.
51. Katan M, Fluri F, Schuetz P, Morgenthaler NG, Zweifel C, Bingisser R, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(13):1045-53.

52. Khaleghi M, Saleem U, Morgenthaler NG, Turner ST, Bergmann A, Struck J, et al. Plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide is associated with blood pressure indices and hypertension severity in adults with hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2009;22(4):425-31.
53. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *European Heart Journal*. 2014;35(1):16-24.
54. Bhalla V, Bhalla MA, Maisel AS. Evolution of B-type natriuretic peptide in evaluation of intensive care unit shock. *Critical Care Medicine*. 2004;32(8):1787-9.
55. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016.
56. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension - a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(3):313-7.
57. Hollister AS, Rodeheffer RJ, White FJ, Potts JR, Imada T, Inagami T. Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver, and kidney in human subjects and the dog. *The Journal of Clinical Investigation*. 1989;83(2):623-8.
58. Raggi A, Grand RJ, Moir AJ, Perry SV. Structure-function relationships in cardiac troponin T. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1989;997(1-2):135-43.
59. Sharma S, Jackson PG, Makan J. Cardiac troponins. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57(10):1025-6.

60. Behnes M, Espeter F, Hoffmann U, Lang S, Brueckmann M, Akin I, et al. Diagnostic and Long-Term Prognostic Value of Sensitive Troponin I in Symptomatic Patients Suspected of Acute Heart Failure. *Clinical Laboratory*. 2015;61(11):1737-47.
61. Nagesh CM, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome. *The Indian Journal of Medical Research*. 2010;132:627-33.
62. Roffi M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315.
63. Eggers KM, Venge P, Lindahl B. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. *International Journal of Clinical Chemistry*. 2012;413:1135-40.
64. Neumann JT, Havulinna AS, Zeller T, Appelbaum S, Kunas T, Nikkari S, et al. Comparison of three troponins as predictors of future cardiovascular events - prospective results from the FINRISK and BiomaCaRE studies. *Public Library of Science ONE*. 2014;9(3):e90063.
65. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;192(2):553-60.
66. Ishiyama Y, Kitamura K, Ichiki Y, Nakamura S, Kida O, Kangawa K, et al. Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *European Journal of Pharmacology*. 1993;241(2-3):271-3.

67. Zhang F, Li X, Ochs T, Chen L, Liao Y, Tang C, et al. Midregional pro-adrenomedullin as a predictor for therapeutic response to midodrine hydrochloride in children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):315-20.
68. Neumann JT, Tzikas S, Funke-Kaiser A, Wilde S, Appelbaum S, Keller T, et al. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):451-9.
69. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, Quinn P, Morgenthaler N, Squire I, et al. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(14):1525-32.
70. Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Squire I, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97(11):892-8.
71. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(5):484-91.
72. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(10):1057-67.
73. Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Ikeda M, et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;27(1):102-7.

74. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6):1538-49.
75. Shah RV, Januzzi JL, Jr. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2010;7(1):9-14.
76. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2148-59.
77. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, Lacerda L, Adeyemi OM, Sliwa K. The effect of left ventricular remodelling on soluble ST2 in a cohort of hypertensive subjects. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28(7):432-7.
78. Ten Oever J, Giamarellos-Bourboulis EJ, van de Veerdonk FL, Stelma FF, Simon A, Janssen M, et al. Circulating galectin-3 in infections and non-infectious inflammatory diseases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2013;32(12):1605-10.
79. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014;351(2):336-43.
80. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-8.
81. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circulation Heart Failure*. 2012;5(1):72-8.
82. [Guidelines and recommendations for insuring good epidemiological practice (GEP). German Professional Society of Epidemiology]. *Gesundheitswesen*. 2000;62(5):295-302.

83. Idänpään-Heikkilä J. WHO views on responsibilities of research ethics boards and good clinical practice (GCP). National Council on Bioethics in Human Research. 1993;4(2):7-10.
84. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. The Journal of the American Medical Association. 2013;310(20):2191-4.
85. Diederichs C, Neuhauser H. Regional variations in hypertension prevalence and management in Germany: results from the German Health Interview and Examination Survey (DEGS1). Journal of Hypertension. 2014;32(7):1405-13.
86. Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Volzke H. [Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies]. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2006;131(46):2586-91.
87. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9981):1957-65.
88. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. Journal of Hypertension. 2013;31(4):766-74.
89. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. Hypertension Research. 2011;34(1):87-90.

90. Portaluppi F, Strozzi C, degli Uberti E, Rambaldi R, Trasforini G, Margutti A, et al. Does placebo lower blood pressure in hypertensive patients? A noninvasive chronobiological study. *Japanese Heart Journal*. 1988;29(2):189-97.
91. Dupont AG, Van der Niepen P, Six RO. Placebo does not lower ambulatory blood pressure. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1987;24(1):106-9.
92. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-9.
93. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(12):1311-8.
94. Beecher HK. The powerful placebo. *The Journal of the American Medical Association*. 1955;159(17):1602-6.
95. Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. First Report of the Global SYMPLICITY Registry on the Effect of Renal Artery Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension. *Hypertension*. 2015;65(4):766-74.
96. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10(11):1213-20.
97. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(16):1766-75.

98. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):644-6.
99. Vink EE, Goldschmeding R, Vink A, Weggemans C, Bleijs RL, Blankestijn PJ. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(8):1608-10.
100. Mahfoud F, Lüscher TF. Renal denervation: simply trapped by complexity? *European Heart Journal*. 2015;36(4):199-202.
101. Zuern CS, Eick C, Rizas KD, Bauer S, Langer H, Gawaz M, et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2124-30.
102. Dörr O, Liebetrau C, Mollmann H, Gaede L, Troidl C, Rixe J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation. *Hypertension*. 2014;63(5):984-90.
103. Shalia KK, Mashru MR, Vasvani JB, Mokal RA, Mithbawkar SM, Thakur PK. Circulating levels of cell adhesion molecules in hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2009;24(4):388-97.
104. Amraoui F, Spijkers L, Hassani Lahsinoui H, Vogt L, van der Post J, Peters S, et al. SFlt-1 elevates blood pressure by augmenting endothelin-1-mediated vasoconstriction in mice. *Public Library of Science ONE*. 2014;9(3):91897.
105. Wang H, Nawata J, Kakudo N, Sugimura K, Suzuki J, Sakuma M, et al. The upregulation of ICAM-1 and P-selectin requires high blood pressure but not circulating renin-angiotensin system in vivo. *Journal of Hypertension*. 2004;22(7):1323-32.

106. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *Public Library of Science ONE*. 2013;8(4):e62080.
107. Montgomery JE, Brown JR. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Journal of Vascular Health and Risk Management*. 2013;9:37-45.
108. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Rosjo H, Saltyte Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1240-9.
109. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European Heart Journal*. 2012;33(17):2197-205.
110. Potocki M, Ziller R, Mueller C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? *Current Heart Failure Reports*. 2012;9(3):244-51.
111. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions. *Microscopy Research and Technique*. 2002;57(1):3-13.
112. Parkes DG, May CN. Direct cardiac and vascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *British Journal of Pharmacology*. 1997;120(6):1179-85.
113. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(1):67-75.

114. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2002;1572(2-3):263-73.
115. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuee J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009;119(18):2471-9.
116. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(5):1663-71.
117. Riche DM, Minor DS, Holdiness AS, East HE. An issue of dependence: implications from the Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID) trial. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2009;11(2):89-93.
118. Solomon SD, Shin SH, Shah A, Skali H, Desai A, Kober L, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *European Heart Journal*. 2011;32(10):1227-34.
119. Remo BF, Preminger M, Bradfield J, Mittal S, Boyle N, Gupta A, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):541-6.
120. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *European Heart Journal*. 2013;34(28):2132-40.
121. Bruno RM, Taddei S. Renal denervation and regression of left ventricular hypertrophy. *European Heart Journal*. 2014;35(33):2205-7.

122. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28(10):587-93.

123. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28(10):587-93.

124. Suresh K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2011;4(1):8-11.

125. Falcone AM, Choi JW, East C, Stoler RC, Fenves A, Laible E, et al. Renal denervation for resistant hypertension. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2013;26(3):320-1.

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Moubayed, Ammar

Geburtsdatum: 09.05.1985

Geburtsort: Flensburg

Familienstand: Verheiratet

Schullaufbahn

1991 – 1997 Dänische Grundschule, Jarplund

1998 – 2004 Duborg Skolen dänisches Gymnasium, Flensburg

Ausbildung

2007 Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Med-Ecole, Kiel

2007 – 2008 Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Med-Ecole, Kiel

Berufliche Laufbahn

2008 – 2012 Rettungsassistent bei der Rettungswache Promedica, Flensburg

Studium

Seit 10/2010 Medizinstudium an dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

24/09/2012 1. Staatsexamen

15/10/2015 2. Staatsexamen

Weitere Kenntnisse

Sprachen: Deutsch, Englisch, Dänisch fließend in Wort und Schrift

9 DANKSAGUNG

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Stefan Blankenberg, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, und Herrn Prof. Dr. Karsten Sydow, stellvertretender Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, bedanken. Sie gaben mir die Möglichkeit, diese Arbeit unter Ihrer Leitung durchzuführen.

Herrn Dr. med. Johannes Neumann danke ich besonders für die Themenstellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Francisco Ojeda-Echevarria danke ich für die hervorragende statistische Auswertung und kontinuierliche Unterstützung bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit.

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei meiner Frau, meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ammar Moubayed

Kaltenweide 77

25335 Elmshorn

Ehrenwörtliche Erklärung zu meiner Dissertation mit dem Titel:

„Erfahrungen mit der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung in einem interdisziplinär selektionierten Patientenkollektiv“

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort, Datum

Unterschrift