

Aus der Klinik für Nephrologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. L.C. Rump

Die Entwicklung kardiovaskulärer Surrogatparameter nach renaler Nervenablation

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christiane Maria Látó

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Oliver Vonend

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Markus Giessing

Meinem Vater in Liebe und Dankbarkeit

Zusammenfassung

Die therapierefraktäre Hypertonie stellt ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit dar. In diesem Zusammenhang wurde das Verfahren der renalen Denervierung im Rahmen der Hochfrequenzablation mittels minimal-invasivem Katheter neu entdeckt und bezüglich der hier vorliegenden Studie hinsichtlich der Blutdruckreduktion und der Auswirkung auf kardiovaskuläre Parameter sowie auf unerwünschte Wirkungen untersucht.

Die sympathische Stimulation der renalen, efferenten sympathischen Nerven führt zur Volumenretention. Die afferenten Nierennerven können das zentrale sympathische Nervensystem aktivieren und kardiovaskuläre Kontrollmechanismen beeinflussen. Bei therapierefraktärer Hypertonie liegt eine sympathische Überstimulation vor, weshalb die renalen Nerven einen therapeutisch vielversprechenden Ansatzpunkt bilden.

In dieser Studie wurde sich mit den Fragestellungen beschäftigt, inwiefern die renale Denervierung Einfluss auf den Blutdruck nimmt, die renale Funktion beeinflusst und darüber hinaus auf weitere Parameter wie Glukosemetabolismus, Lipidstoffwechsel und Hormone einwirkt. Insgesamt wurden n=61 Patienten von November 2009 bis April 2012 nach streng vorgegebenen Auswahlkriterien eingeschlossen. Vor der renalen Denervierung wurde eine *Baseline* erhoben. Darauf folgte der Eingriff und anschließend folgten *Follow-ups* im Abstand von 1,3,6,12,18 und 24 Monate nach renaler Denervierung. Bei dem Eingriff wird nach Punktion der Leiste der Katheter bis in die Nierenarterie vorgeschoben. Dort wird an 4-6 Stellen der Nierenarterie Hochfrequenzstrom über 2 Minuten punktuell appliziert. Die Prozedur erfolgt analog auf der Gegenseite.

Die Ergebnisse zeigten eine Reduktion des Blutdrucks nach einem Jahr um -25/-16 mmHg, die Reduktion der Herzfrequenz nach 2 Jahren um 6 Schläge/min. und einen reduzierten Normetanephrinspiegel nach 18 Monaten um 20 %. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis könnte dadurch deutlich gesenkt werden. Die Ansprechrate der Düsseldorfer Kohorte lag dabei zwischen 63 und 73 %. Eine

negative Auswirkung auf die Nierenfunktion konnte nicht gezeigt werden. Der Glukose- und Lipidstoffwechsel scheint ebenfalls durch die renale Nervenablation positiv beeinflusst zu werden. Die Ergebnisse decken sich mit den publizierten Vorgängerstudien HTN-1 und HTN-2. In der Düsseldorfer Kohorte ist lediglich eine Komplikation – eine Nierenarterienstenose nach 6 Monaten – aufgetreten.

Zusammenfassend stellt das Verfahren der renalen Denervierung eine vielversprechende Therapie dar, deren Erforschung noch erweitert werden sollte.

Durch ihre Einbindung in der Ätiologie verschiedener Erkrankungen stellen die renalen Nerven auch in Zukunft wichtige therapeutische Zielstrukturen dar.

Abkürzungen

| | |
|-------------------------|--|
| ACE-Hemmer | <i>Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer</i> |
| Alphablocker | Alpharezeptorenblocker |
| Betablocker | Betarezeptorenblocker |
| BMI | <i>Body-Mass-Index</i> |
| Ca-Antagonisten | Calziumantagonisten |
| eGFR nach MDRD | berechnete glomeruläre Filtrationsrate nach <i>modification of Diet in renal disease</i> |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| HbA1c | an Zucker gebundenes Hämoglobin A an der Stelle 1c |
| HDL | <i>High density lipoprotein</i> |
| HOMA-Index | <i>Homeostasis Model Assessment Index</i> |
| HTN-Studie | <i>Hypertension-Studie</i> |
| kg/m² | Kilogramm pro Quadratmeter |
| LDL | <i>Low density lipoprotein</i> |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| mg/g | Milligramm pro Gramm |
| mg/l | Milligramm pro Liter |
| ml/min. | Milliliter pro Minute |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| mU/l | MilliUnits pro Liter |
| pg/ml | Picogramm pro Milliliter |
| µg/l | Mikrogramm pro Liter |
| µU/ml | Mikrounits pro Milliliter |
| NADPH-Oxidase | <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase</i> |

ng/ml

Nanogramm pro Milliliter

NT-pro-BNP

N-terminales *brain natriuretic peptide*

Schläge/min.

Schläge pro Minute

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Einleitung..... | 1 |
| <i>Therapierefraktäre Hypertonie</i> | 1 |
| <i>Renale Denervation</i> | 2 |
| <i>Fragestellung</i> | 7 |
| Methoden und Material | 8 |
| <i>Patientenauswahl</i> | 8 |
| <i>Patienteneinschlusskriterien</i> | 8 |
| <i>Patientenausschlusskriterien</i> | 9 |
| <i>Renale Denervation – Eingriffsprotokoll</i> | 10 |
| <i>Studienablauf</i> | 11 |
| <i>Screening</i> | 11 |
| <i>Baseline</i> | 12 |
| <i>Statistische Auswertung</i> | 13 |
| Ergebnisse..... | 14 |
| <i>Demographische Daten</i> | 14 |
| <i>Einfluss der renalen Denervierung auf den Blutdruck</i> | 18 |
| <i>Einfluss der renalen Denervierung auf den Langzeitblutdruck</i> | 24 |
| <i>Einfluss der renalen Denervierung auf die Herzfrequenz und den Metanephrinspiegel</i> | 26 |
| <i>Einfluss der renalen Denervierung auf Nierenfunktionsparameter</i> . | 28 |
| <i>Einfluss der renalen Denervierung auf die Albuminurie</i> | 30 |
| Einfluss der renalen Denervierung auf die fraktionelle Natriumexkretion..... | 31 |
| Einfluss der renalen Denervierung auf den Glucose-und Lipidmetabolismus | 32 |
| Einfluss der renalen Denervierung auf die Hormone Aldosteron, Renin und NT-pro-BNP | 34 |
| <i>Medikamentenänderungen</i> | 37 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| <i>Komplikationen</i> | 37 |
| Diskussion | 38 |
| Literaturverzeichnis..... | 46 |
| Danksagung..... | 53 |
| Eidesstattliche Versicherung..... | 54 |

Einleitung

Therapierefraktäre Hypertonie

Heutzutage macht die arterielle Hypertonie in der globalen erwachsenen Bevölkerung etwa 25 % aus und wird voraussichtlich im Jahre 2025 sogar dazu führen, dass auf der Welt etwa 1,5 Billionen an Hypertonie erkrankte Menschen leben [1]. In den westlichen Industrienationen ist die Hypertonie der Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit und gehört mit ihrer hohen Prävalenz zu der häufigsten chronischen Erkrankung überhaupt [2]. Von allen Hypertonikern beläuft sich ein Anteil von 5-15 % auf die therapierefraktäre arterielle Hypertonie [3], welche als nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung ($\geq 140/90$ mmHg allgemein) trotz mehr als 3 antihypertensiver Medikamente in der maximal tolerierbaren Dosierung definiert ist. 5-17 % der deutschen Hypertoniker weiterhin nicht in ihrem Zielbereich [4], obwohl im Allgemeinen gut wirksame und verträgliche Medikamente eingesetzt werden. Die meist nicht vorhandenen oder klinisch nur unspezifischen Symptome der arteriellen Hypertonie haben zur Folge, dass von den hypertensiv Erkrankten nur 78 % über ihre Erkrankung Bescheid wissen, 68 % antihypertensive Medikamente einnehmen und nur 44 % einen insgesamt gut eingestellten Hypertonus haben [5]. Es ist davon auszugehen, auch wenn die Datenlage hierzu unzuverlässig ist, dass Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, die trotz mehr als 3 Antihypertensiva nicht oder nur temporär den Zielbereich erreichen, ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen [6].

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Verfahren der neuartigen durch Katheter gesteuerten Unterbrechung der Nierennerven mittels Hochfrequenzablation. Sie soll aufzeigen, inwieweit dadurch eine Verbesserung des arteriellen Blutdrucks erzielt werden kann und wie sich dieses Verfahren auf weitere kardiovaskuläre Parameter auswirkt.

Renale Denervation

Aufgrund weniger medikamentöser Alternativen hat man früh invasive Verfahren zur Behandlung der arteriellen Hypertonie versucht. So galt bis in die 1950er-Jahre eine operative subdiaphragmatische Splanchniektomie als Ultima Ratio zur Behandlung bei schwerer Hypertonie [7]. Durch diesen Eingriff konnte das Ziel einer drastischen Blutdrucksenkung zwar erreicht werden, doch traten nicht selten postoperative Komplikationen wie orthostatische Hypotension mit Gangunsicherheit, Synkopen, erektile Dysfunktion, Inkontinenz oder gastrointestinale Nebenwirkungen auf [8]. Jedoch konnte damals bereits gezeigt werden, dass sich durch Denervierung der Niere deren Funktion nicht verschlechtert [9]. Durch die Entwicklung moderner, gut verträglicher Antihypertensiva ist der operative Eingriff in den Hintergrund gerückt und wurde nun, in modernisierter minimal-invasiver Form, wieder neu entdeckt.

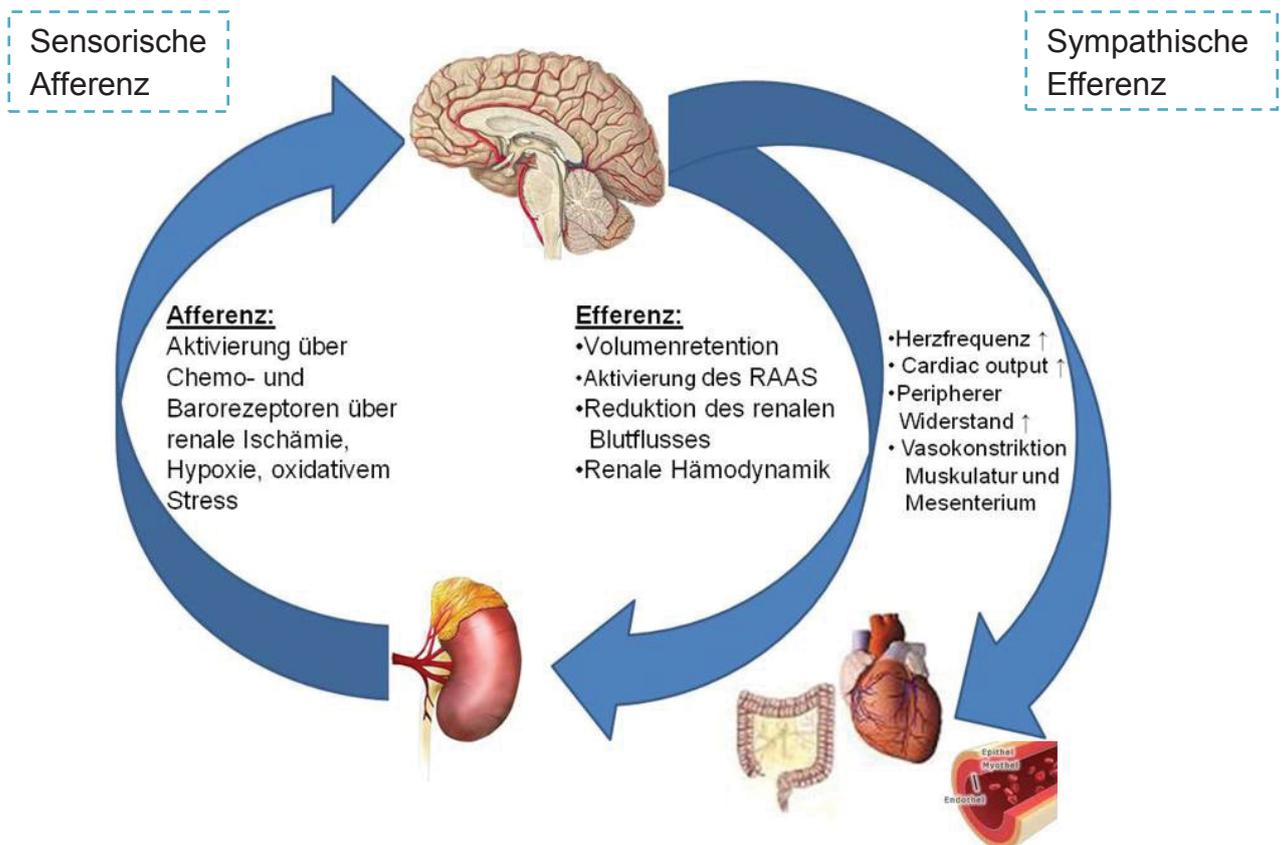


Abb. E1: Effekte renaler Innervation

Dem sympathischen Nervensystem sind viele wichtige Körperfunktionen unterstellt. Ein Teil dessen ist die neuronale Kontrolle der Niere, über welche Volumenhaushalt, Reninausschüttung und Natriumhomeostase reguliert werden, somit wichtige Faktoren der Blutdruckregulation. Eine Übersicht über die Regulationskreisläufe gibt Abbildung E1. Erhöhte sympathische Aktivität konnte bei den verschiedensten hypertensiven Erscheinungsbildern nachgewiesen werden, einschließlich der essentiellen Hypertonie [10, 11], sowie auch bei der Schwangerschafts-, Borderline- und Weißkittelhypertonie [11-14] und der resistenten Hypertonie [15]. Auch bei einigen sekundären Hypertonieformen, insbesondere der renoparenchymatösen Hypertonie [16], wie sie bei polyzystischer Nierenerkrankung zu finden ist [17], konnte ein überschießender Sympathikus festgestellt werden. Die renale Innervation wird über ein dichtes Netzwerk postganglionärer Nervenfasern sicher gestellt [18, 19]. Die Axone der präganglionären Fasern ziehen von dem thorakalen und lumbalen Truncus sympathicus (Th10-L1) zu den prä- und paravertebralen Ganglien. Die renalen postganglionären Fasern treten netzartig um die Nierenarterie gewunden und bis in die Adventitia reichend in den Nierenhilus ein (Abbildung E2, S.5). Anschließend teilen sie sich in kleinere Nervenbündel auf, welche den Blutgefäßen folgend in kortikale und juxtaglomeruläre Bereiche der Niere eindringen. Insbesondere alle essentielle Strukturen der Niere, einschließlich Gefäße, Tubuli und juxtaglomerulärer Apparat, werden durch sympathische Nervenfasern innerviert [20, 21], was den Schweregrad der Hypertonie progressiv voran schreiten lässt [15, 22, 23]. Die Konsequenz der Aktivierung der sympathischen Nervenfasern ist über α_{1B} -Adrenorezeptoren die Volumenretention durch Natriumreabsorption [24] und die Reduktion des renalen Blutflusses durch Vasokonstriktion über α_{1A} -Adrenorezeptoren [25, 26]. Die Aktivierung des RAAS durch stimulatorische Effekte des juxtaglomerulären Apparates und der darauffolgenden Reninausschüttung wird über β_1 -Adrenorezeptoren gesteuert [27].

Neben diesen postganglionären sympathischen efferenten Nervenfasern enthalten die renalen Nerven ebenso afferente sensorische Fasern [28], welche mit Strukturen des ZNS kommunizieren (Abb. E1). Die Zellkörper der afferenten Nierennerven befinden sich in den ipsilateralen Hinterwurzeln auf Höhe Th6-L4.

Von dort aus werden aufsteigende Signale zu sympathisch regulierten Regionen des zentralen Nervensystems gesendet. Die Aktivierung dieser afferenten Fasern kann sich in renaler Ischämie, Hypoxie, oxidativem Stress und anderen Triggerfaktoren zeigen [29-31]. Über den Hypothalamus posterior können die afferenten Fasern beeinflusst werden und so nicht nur zur sympathischen Beeinflussung der Niere führen, sondern auch andere kardiovaskuläre Kontrollmechanismen beeinflussen [32, 33]. Ebenso führt eine renale Ischämie oder eine Erhöhung der Adenosinkonzentration über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und/oder über eine Abnahme der Stickstoffmonoxidkonzentration zu einer Stimulation afferenter sensorischer Nervenfasern [34]. Stimuliert man diese elektrisch, so kommt es zum Blutdruckanstieg sowie zur Vasokonstriktion in Muskulatur und im mesenterialen Bereich [35]. Im Gegensatz dazu schwächt die Denervierung der afferenten Fasern diese Effekte und mildert bzw. verhütet die Entstehung der Hypertonie und die dadurch entstehenden Organschäden, was bereits in verschiedenen Studien und Tierversuchen gezeigt werden konnte [36-38]. Campese zeigte an 5/6 nephrektomierten Ratten, welche in Folge eine Hypertonie entwickelten, dass eine Entfernung des Nerveneintritts in die spinalen Hinterhörner (Rhizotomie) zu deutlich niedrigeren Blutdrücken führt, als es in der Kontrollgruppe mit Scheinrhizotomie der Fall war [32]. Unter anderem wurde in China eine Studie mit 18 Hunden durchgeführt [39]: 10 erhielten eine renale Denervierung mittels perkutaner Katheter basierter Radiofrequenz Ablation, 8 waren die Kontrollgruppe. Der Blutdruck war in der Behandlungsgruppe um ca. 24 mmHg gesunken; nach 10 Wochen hatte sich das Serum-Kreatinin bei der Nachuntersuchung nicht geändert; Renin, Angiotensin II und Aldosteron hatten sich nach dem Eingriff reduziert. Auch Converse et. al [40] konnten zeigen, dass nephrektomierte Dialysepatienten eine geringere Sympathikusaktivität aufweisen, als solche, die noch ihre Eigennieren besitzen, was die Bedeutung der afferenten Fasern noch einmal zur Geltung bringt. Ob eine Nierentransplantation dialysepflichtigen Patienten helfen kann, die erhöhte sympathische Aktivität zu reduzieren, untersuchten Hausberg et al. [41]. Dabei kam es zur Behebung der Urämie, jedoch nicht zur erwünschten Reduktion der sympathischen Überaktivität, da diese scheinbar über Signale aus den erkrankten Eigennieren vermittelt wird. Johansson et al.

[42] betont den Circulus vitiosus von renovaskulären Erkrankungen: diese führen zur sympathischen Überaktivität, welche wiederum den Blutdruck erhöht, was zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität führt und ebenfalls wieder zur Progression der renovaskulären Hypertonie. Auch Ligtenberg et al. [43] zeigte, dass die renalen Nerven zum Bluthochdruck beitragen: er fand heraus, dass ACE-Hemmer bei chronisch Nierenerkrankten nicht nur zur Reduktion des Blutdrucks, sondern auch zur Reduktion der erhöhten sympathischen Aktivität führt.

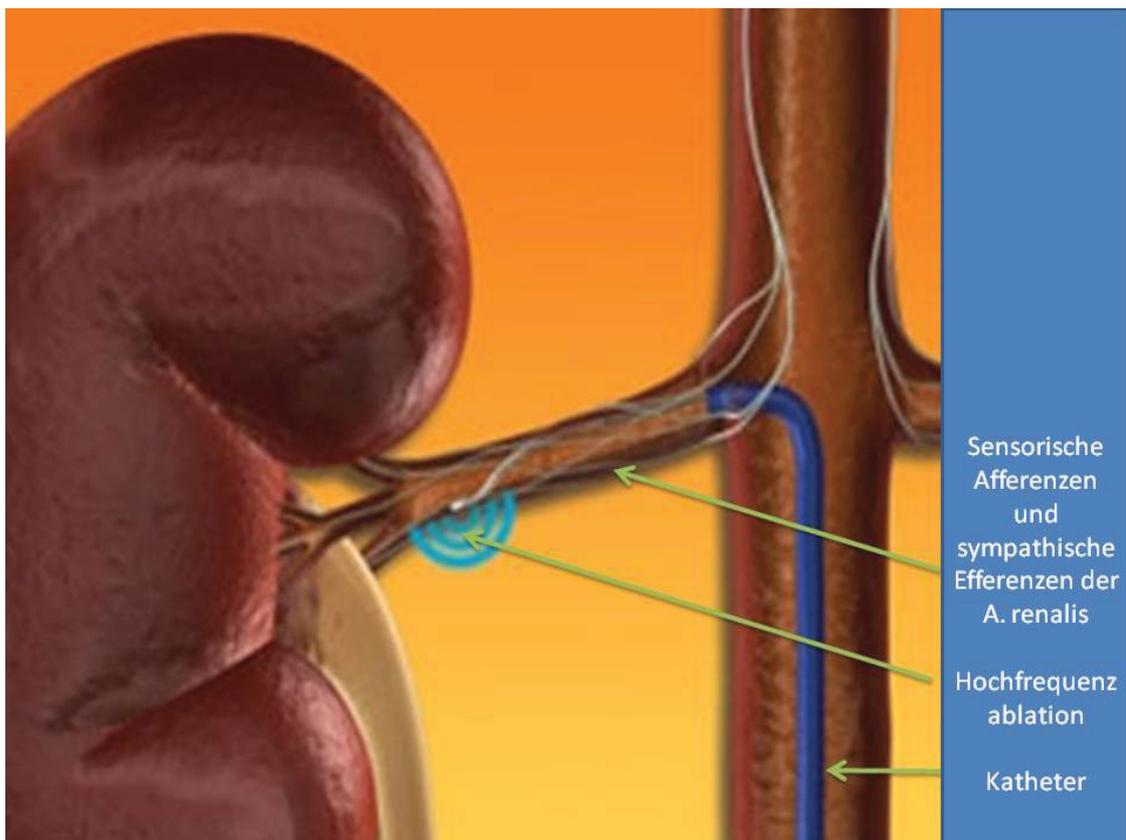


Abbildung E2 (modifiziert nach Ardian / Medtronic 2009)

Durch das bekannt werden dieser sympathischen Überaktivität haben sich die renalen Nerven in den vergangenen Jahren als ideales therapeutisches Ziel entwickelt [44]. Eine neuere Studie konnte zeigen, dass renale sympathische Überaktivität ein starker negativer prädiktiver Faktor der Gesamtsterblichkeit sowie auch für die Herztransplantation bei Herzinsuffizienz darstellt [45], was zur Folge hat, dass der therapeutische Ansatz an den Nierennerven besonders für Patienten mit Herzerkrankungen einen Überlebensvorteil bietet.

Um das Verfahren der perkutanen minimal-invasiven renalen Denervation zu erforschen, wurden erste, allerdings sehr kleine Studien angelegt:

- Die multizentrische *Symlicity* HTN-1 (*proof-of-principle*-Studie) [46], welche einen blutdrucksenkenden Effekt sowie eine Reduktion der renalen Noradrenalinspilloverrate zeigen konnte
- Die randomisierte, kontrollierte *Symlicity* HTN-2 Studie [47], welche ebenfalls eine Blutdruckreduktion in ambulant gemessenen Blutdrücken sowie auch im Langzeitblutdruck nachweisen konnte
- Die *Symlicity* HTN-3 Studie [48], eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Blindstudie, die sich Langzeitergebnisse zum Ziel gesetzt hat. Sie startete im September 2011 und es sollen noch bis März 2013 Patienten mit eingeschlossen werden.

Nicht nur auf die Blutdruckreduktion wurde in den verschiedenen Studien Wert gelegt. Die erhöhte sympathische Aktivität ist häufig mit weiteren Problemen, wie verminderter Glukosetoleranz und Insulinresistenz als metabolische Erscheinungen [49-51] assoziiert. Erhöhte Katecholaminspiegel [52] in Zusammenhang mit einem verminderten neuronalen Norepinephrin-Reuptake [53], welche über die erhöhte sympathische Nervenaktivität zur Erhöhung der Herzfrequenz, des Cardiac Output sowie des peripheren und renovaskulären Widerstandes führen [54], zeigen sich ebenfalls als Folgen sympathischer Überaktivität sowie eine erhöhte Mikroalbuminurie [55]. Eine Pilotstudie konnte nach renaler Denervierung erste Hinweise auf eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels geben [56]. Auch auf die glomeruläre Hyperfiltration sowie eine Mikroalbuminurie scheint sich die renale Denervierung positiv auszuwirken [16, 57, 58]. Nagasu et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die renale Denervierung nierenprotektiv ist, zum einen wurde eine erniedrigte Mikroalbuminurie nachgewiesen, zum anderen ein antioxidativer Effekt über Suppression der NADPH-Oxidase [59].

Fragestellung

2009 wurde ein individuelles Verfahren zur Behandlung der schwer einstellbaren Hypertonie eingeführt - die renale Nervenablation – wovon sich folgende Fragestellungen ableiten:

- (1) Zeigt sich eine relevante Blutdruckreduktion nach renaler Denervierung im klinischen Alltag?
- (2) Bleibt die Niere als Organ mit wichtigen Funktionen u.a. in Entgiftung, Elektrolyt- und Säure-/Basenhaushalt in ihrer Funktion uneingeschränkt?
- (3) Nimmt die renale Denervierung auch Einfluss auf den Glukosemetabolismus oder den Lipidstoffwechsel sowie den Hormonhaushalt?

Methoden und Material

Patientenauswahl

Die Patientenauswahl fand im Rahmen der „*Symplicity* HTN-1“- sowie der „*Symplicity*-HTN-2“ an der Düsseldorfer Heinrich-Heine Universität nach deren Ein- bzw. Ausschlusskriterien im Zeitraum ab November 2009 bis April 2010 statt. Ebenso sind Patienten aus der lokalen Registerdatenbank, die keiner der genannten Studien angehören, von April 2010 bis April 2012 mit in die Auswertung eingegangen. Diese Patienten wurden nach Vorstellung in der Düsseldorfer Nierenambulanz in Anlehnung an die oben genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien der oben genannten Studien von Ärztinnen und Ärzten der Abteilung für Nephrologie für die renale Denervierung zugelassen. Alle Patienten wurden darüber aufgeklärt und waren damit einverstanden, dass ihre Werte erfasst und wissenschaftlich ausgewertet werden. Ethikvoten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf lagen vor (Ethikvotum Nr. 3351, 3262, 3848).

Patienteneinschlusskriterien

1. Ein systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg (bzw. ≥ 150 mmHg bei Typ 2 Diabetikern) basierend auf den Durchschnittswert von 3 im Prüfzentrum gemessenen Blutdruckwerten nach den Richtlinien der *Symplicity*-Studie
2. Der Patient kann bestätigen, dass er mindestens 3 Antihypertensiva regelmäßig einnimmt, bei denen mindestens in den letzten 2 Wochen keine Änderungen stattgefunden haben und die voraussichtlich auch noch für die nächsten 6 Monate fortgeführt werden
3. Das Alter des Patienten sollte zwischen ≥ 18 und $85 \leq$ Jahren liegen
4. Der Patient stimmt zu, an allen Studienmaßnahmen teilzunehmen, und ist in der Lage und bereit, eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an dieser klinischen Studie abzugeben

Patientenausschlusskriterien

1. Der Patient hat eine Anatomie der Nierenarterien, die für die Behandlung nicht geeignet ist, dazu gehört:
 - a. Hauptnierenarterien < 4mm im Durchmesser oder < 20 mm in der Länge
 - b. Hämodynamisch oder anatomisch signifikante Abnormität der Nierenarterien oder Stenose in beiden Nierenarterien, welche in den Augen des Operateurs einer sicheren Kanülierung der Nierenarterie entgegen stehen würde oder die lokalen Standards für chirurgische Reparatur oder interventionelle Dilatation erfüllt
 - c. Vorgeschichte eines früheren Eingriffs an einer Nierenarterie, z.B. Ballonangioplastie oder Stentimplantation
 - d. Multiple Hauptnierenarterien in beiden Nieren
2. Der Patient hat eine GFR von < 45 ml/min/1,73m²
3. Der Patient hat Typ-1-Diabetes mellitus
4. Der Patient hatte innerhalb von 6 Monaten nach der Screening-Untersuchung einen Herzinfarkt, eine instabile Angina pectoris oder einen Schlaganfall erlitten oder hat eine weit ausgehende Arteriosklerose mit dokumentierter intravaskulärer Thrombose oder instabilen Plaques
5. Der Patient hat innerhalb der nächsten 6 Monaten eine geplante Operation oder einen geplanten kardiovaskulären Eingriff
6. Der Patient hat eine hämodynamisch signifikante Herzklappenkrankheit, für die eine Blutdrucksenkung als riskant eingeschätzt werden würde
7. Der Patient hat einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder einen Herzschrittmacher oder irgendein anderes Metallimplantat, dass mit der Magnetresonanz-Bildgebung (MRI) nicht kompatibel ist
8. Der Patient hat eine ernsthafte Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchenden die Sicherheit und/oder Wirksamkeit für den Teilnehmer oder die Studie nachteilig beeinflussen kann.
9. Die Patientin ist schwanger, stillt oder plant eine Schwangerschaft
10. Der Patient hat eine bekannte, ungeklärte Vorgeschichte hinsichtlich Drogenkonsums oder Alkoholabhängigkeit, ist nicht in der Lage,

Anweisungen zu verstehen oder zu befolgen oder würde voraussichtlich die Anforderungen der Studiennachsorge nicht erfüllen bzw. dazu nicht fähig sein

11. Der Patient ist derzeit in eine andere Arzneimittel- oder Medizinprodukt-Studie eingeschlossen

Renale Denervation – Eingriffsprotokoll

Der Eingriff wurde durch einen erfahrenen Radiologen in der radiologischen Angiographie des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt. Nach örtlicher Anästhesie der Leiste (meistens der rechten Leiste), wurde der 6 French kompatible Katheter (*Symlicity[®] Flex*-Katheter der Firma *Medtronic/Ardian Inc.*, USA) über ein 6F-Guidingsystem in die A. iliaca eingeführt und bis zur Aufzweigung der Nierenarterien vorgeschoben. Diese soll mindestens 20 mm lang und einen Durchmesser von mindestens 4 mm aufweisen, um während der Hochfrequenzablation eine ausreichende Durchblutung - und damit Kühlung - zu gewährleisten. Schließlich positionierte man das Katheterende, an welchem sich eine Radiofrequenzelektrode befindet, an die Nierenarterienwand. Die gesamte Prozedur geschieht unter regelmäßiger Durchleuchtung, um immer die aktuelle Lage des Katheters zu überprüfen. Wenn der Katheter richtig positioniert ist, wird über Hochfrequenzstrom über 2 Minuten punktuell erhitzt (generell wird eine Temperatur von etwa 50-60 Grad Celsius erreicht). Die abgegebene Energie wird mittels eines im Generator hinterlegten Algorithmus anhand der gemessenen Temperatur und Impedanz bestimmt und appliziert. Dadurch sollen die an dieser Stelle befindlichen Nerven durchtrennt werden. Ob dabei überwiegend die efferenten oder afferenten Anteile verödet werden und ob dies irreversibel geschieht, kann derzeit nicht beantwortet werden. Etwa vier bis sechs solcher Ablationen werden über den gesamten Gefäßverlauf verteilt durchgeführt, immer mindestens im Abstand von 5 mm unter Rückzug des Katheters in Form einer unterbrochenen Spirale. Da es schmerzhaft für den Patienten ist, wenn die Nerven ablatiert werden, weil diese von C-Schmerzfasern begleitet werden, erhält dieser eine Analgosedierung mit Midazolam 5 mg i.v. für einen leichten Dämmer Schlaf, sowie Remifentanyl i.v. als Dauerinfusion und ggf. eine Bolusgabe. Außerdem ist eine systemische

Antikoagulation und deren regelmäßige Kontrolle (ACT zwischen 200-250 Sekunden) notwendig. Dasselbe Vorgehen wird anschließend in der kontralateralen Nierenarterie durchgeführt. Die Punktionsstelle in der Leiste wurde nach Beendigung des Eingriffs mit einem Verschlussystem und Druckverband versorgt. Die Interventionsdauer für beide Seiten beträgt etwa 40-60 Minuten. Selbstverständlich wurde das exakte Vorgehen und die an den Patienten verabreichten Medikamente protokolliert.

Die Patienten wurden im Vorfeld über Risiken wie Nachblutungen, Hämatome, Gefäßverletzungen auch im Bereich der Aorta und der Aa. renales, die Bildung eines Aneurysma spuriums oder einer arteriovenösen Fistel aufgeklärt. Der Patient wurde außerdem darüber unterrichtet, dass es durch den applizierten Hochfrequenzstrom zu einer Verengung des Nierenarterienlumens kommen könnte.

Studienablauf

Screening

Die Patienten wurden über Ziele, Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Studie informiert und aufgeklärt. Es wurden fünfmal der Blutdruck gemessen nach standardisierten Bedingungen (3 mal im Sitzen, nachdem der Pat. mind. schon 5 min. gesessen hat, nach 5 min. liegen und anschließend nach dem Aufstehen aus liegender Position). Außerdem wurde der Patient zu Vorerkrankungen befragt und seine Medikation überprüft. Zeigte sich der Patient unter Berücksichtigung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien als passend für die Studie, wurde nach der schriftlichen Einverständniserklärung ein Termin für die *Baseline* festgelegt.

Baseline

Zur Baseline wurden folgende Parameter bestimmt:

- Der Blutdruck (drei Messungen im Sitzen, anschließend eine nach fünf minütigem Liegen und darauffolgend im Stehen)
- Größe und Gewicht
- Herzfrequenz
- Glukosebelastung (bei Nicht-Diabetikern)

Es wurde eine körperliche Untersuchung auf Stauung der Vena jugularis, auf Ödeme sowie auf eine evt. vorliegendes Lungenleiden (Pleuraergüsse) durchgeführt. Die aktuelle Medikation des Patienten und die genaue Einnahme wurden überprüft. Blut- sowie Urinproben wurden genommen und auf folgende Parameter untersucht:

Blut:

- Kreatinin im Serum
- eGFR nach MDRD
- Harnstoff
- HbA1c
- Glucose
- Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlorid
- Cholesterin, HDL, LDL
- Cystatin C
- Aldosteron
- Insulin /C-Peptid
- NT-pro-BNP
- Renin
- Metanephrine
- Homa- Index (Homeostasis model assessment = $\text{Insulin } \mu\text{U/ml} \times \text{Blutzucker mg/dl} / 405$)

Urin:

- Kreatinin im Urin (zur Berechnung der Albuminurie)
- Natrium/Kalium im Urin
- Albumin

Zu den funktionsdiagnostischen Verfahren gehörte eine Duplexsonographie der Nierenarterien, eine 24-Stunden-Blutdruckmessung, ein 24-Stunden-EKG und ein MRT.

Die Nachuntersuchungen (*Follow-ups*) fanden 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach dem Eingriff statt. Neben der Erhebung der Parameter wie bei der *Baseline* wurden die Patienten auch zu „*Adverse Events*“ befragt.

Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mittels SPSS für Windows, Version 20.0 (SPSS inc., U.S.A.) durchgeführt.

Bei den durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. Es wurden einfaktorielle, messwiederholte Varianzanalysen gerechnet sowie gepaarte t-Tests. In den Fällen, in denen die messwiederholte Varianzanalyse einen signifikanten Effekt des Faktors Messzeitpunkt zeigte ($p < .05$), wurden zusätzlich post-hoc-Paarvergleiche der Messzeitpunkte mit dem LSD-Test angestellt.

In den Abbildungen wurden die Abweichungen der Mittelwerte mit dem „*standard error of mean*“ angegeben.

Ergebnisse

Es gingen insgesamt 61 Patienten mit in die Beobachtungen ein. Der Zeitraum, in welchem die Befunde aufgenommen wurden, umfasste Dezember 2009 bis einschließlich April 2012.

Die Patienten wurden aus verschiedenen Patientenpopulationen rekrutiert: 11 Patienten aus der *Symlicity*-Studie (HTN-2; Ethikvotum 3262), 6 Patienten aus der *Flex*-Studie (HTN-1; Ethikvotum 3351) und 44 Patienten aus der lokalen Registerdatenbank (Ethikvotum 3848). Bei der Auswertung werden diese nicht gesondert betrachtet. Der primäre Endpunkt wurde analog zu den Studien HTN-1 sowie HTN-2 als eine Reduktion um 10 mmHg des ambulant gemessenen systolischen Blutdrucks nach 6 Monaten definiert. Unter diesem Aspekt liegt zum Zeitpunkt der Analyse ein vollständiger Datensatz bei 37 der 61 Patienten vor.

Demographische Daten

In Tabelle 1a und 1b werden die Ausgangswerte der Patienten aufgeführt, die das *Follow-up* nach 6 Monaten absolviert haben. Wie daraus zu erkennen ist, liegt bei den Patienten im Durchschnitt der ambulant gemessenen Blutdrücke eine Hypertonie Grad II nach WHO vor, welche im Schnitt mit mehr als 5 Antihypertensiva behandelt wurde. Die Langzeitblutdrücke bestätigen die deutliche Hypertonie. Mehr als Dreiviertel der Patienten sind männlichen Geschlechts, fast ein Drittel leidet unter einem bereits diagnostizierten Diabetes mellitus Typ II und im Schnitt haben die Patienten leichtes Übergewicht (4 Patienten sind Normgewichtig (BMI \leq 24) und 13 Patienten stark übergewichtig (BMI \geq 30)). Die Nierenfunktion sowie die fraktionelle Natriumexkretion sind im Normbereich, es liegt allerdings eine Mikroalbuminurie vor. Ebenso sind die Parameter des Lipid- und Glukosestoffwechsels normwertig. Renin und pro-BNP sind erhöht, Aldosteron und Metanephrene im oberen Normbereich.

Tabelle 1a. Demographische Daten bei Studienbeginn (*Baseline* - vor renaler Denervation) der Patienten, für die mindestens ein *Follow-up* von 6 Monaten vorliegt (n=43)

| | Mittelwert | Streubreite |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| Systolischer Blutdruck [mmHg] | 174 ± 4 | 136 - 240 |
| Diastolischer Blutdruck [mmHg] | 94 ± 3 | 56 - 140 |
| LZ-RR systolisch [mmHg] | 149 ± 2 | 126 - 220 |
| LZ-RR diastolisch [mmHg] | 85 ± 2 | 61 - 117 |
| Herzfrequenz [Schläge/min.] | 72 ± 2 | 47 - 107 |
| Alter [Jahre] | 61 ± 2 | 40 - 83 |
| Geschlecht (männlich) | 75,6 % | - |
| Anzahl Antihypertensiva | 5,4 ± 0,2 | 3 - 10 |
| BMI [kg/m²] | 29,6 ± 1 | 20 - 39 |
| Diabetes mellitus Typ II | 29,3 % | |

Tabelle 1b. Laborchemische Parameter bei Studienbeginn (*Baseline* - vor renaler Denervation) der Patienten, für die mindestens ein *Follow-up* von 6 Monaten vorliegt (n=43)

| | Mittelwert | Streubreite |
|---|------------|-------------|
| Serum Kreatinin [mg/dl] *(0,6-1,4) | 1,0 ± 1 | 0,6 - 1,9 |
| Harnstoff [mg/dl] *(15-55) | 43 ± 3 | 24 - 67 |
| eGFR [ml/min/1,73 m ²] *(40-115) | 78 ± 4 | 35 - 133 |
| Cystatin C [mg/l] *(0,5-0,96) | 0,9 ± 0 | 0,4 - 1,6 |
| Albuminurie [mg/g Kreatinin] *(< 30) | 114 ± 29 | 0 - 27 |
| Fraktionelle Natriumexkretion [%] *(1-2) | 1,2 ± 0,2 | 0,1 - 4,9 |
| Cholesterin [mg/dl] *(120-140) | 207 ± 7 | 121 - 326 |
| LDL [mg/dl] *(< 150) | 127 ± 6 | 59 - 239 |
| HDL [mg/dl] *(> 50) | 50 ± 3 | 27 - 102 |
| HbA1c [%] *(< 6) | 6,0 ± 0,1 | 4,9 - 8,0 |
| Insulin mU/l *(5-30) | 23 ± 4 | 0,2 - 99 |
| C-Peptid µg/l *(3,7-12) | 3,9 ± 0,4 | 0 - 8,4 |
| Renin [pg/ml] *(6-65) | 81 ± 31 | 1 - 1153 |
| Metanephrin [µg/dl] *(< 61) | 57 ± 4 | 17 - 133 |
| Aldosteron [pg/ml] *(40-160) | 113 ± 10 | 14 - 324 |
| NT-pro-BNP [pg/ml] *(< 222) | 228 ± 40 | 9 - 1161 |

*= Normwerte

Tabelle 2 zeigt, welches Antihypertensivum zu welchem Anteil bei den Patienten zum Zeitpunkt Baseline vertreten war.

| | |
|-------------------------------|------|
| ACE-Hemmer/Sartane | 87 % |
| Betablocker | 85 % |
| Ca-Antagonisten | 81% |
| Thiazide | 65 % |
| Vasodilatoren | 64 % |
| Schleifendiuretika | 44% |
| Aldosteronantagonisten | 36% |
| Alpha ₂ -Agonisten | 31 % |
| Alpha-Blocker | 25 % |

Einfluss der renalen Denervierung auf den Blutdruck

Im Folgenden sind die Auswirkungen der renalen Denervierung auf den Blutdruck dargestellt. Der hier analysierte Blutdruck bezieht sich auf den Mittelwert der drei ambulant gemessenen Blutdrücke.

Blutdruckanalyse aus den ambulanten Messungen aller Patienten:

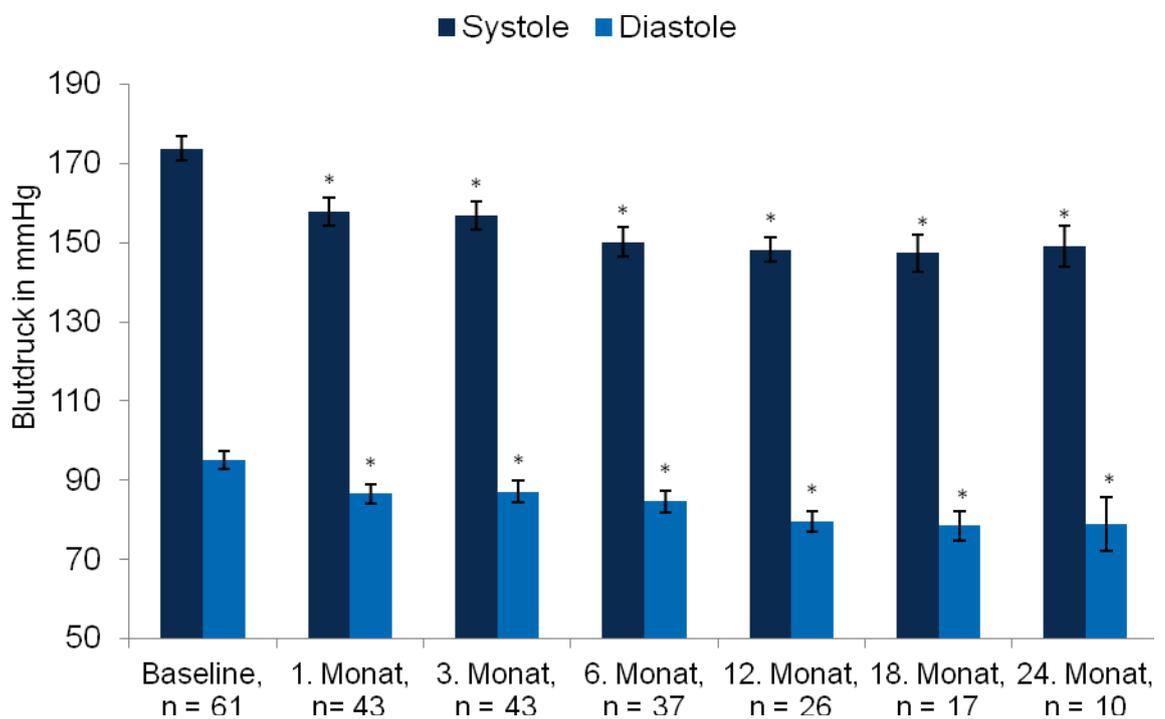


Abb.1: Blutdrücke aller Patienten vor (*Baseline*) und nach (1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate) renaler Denervierung (= *: $p < .001$ in der ANOVA = einfaktorielle, messwiederholte Varianzanalyse)

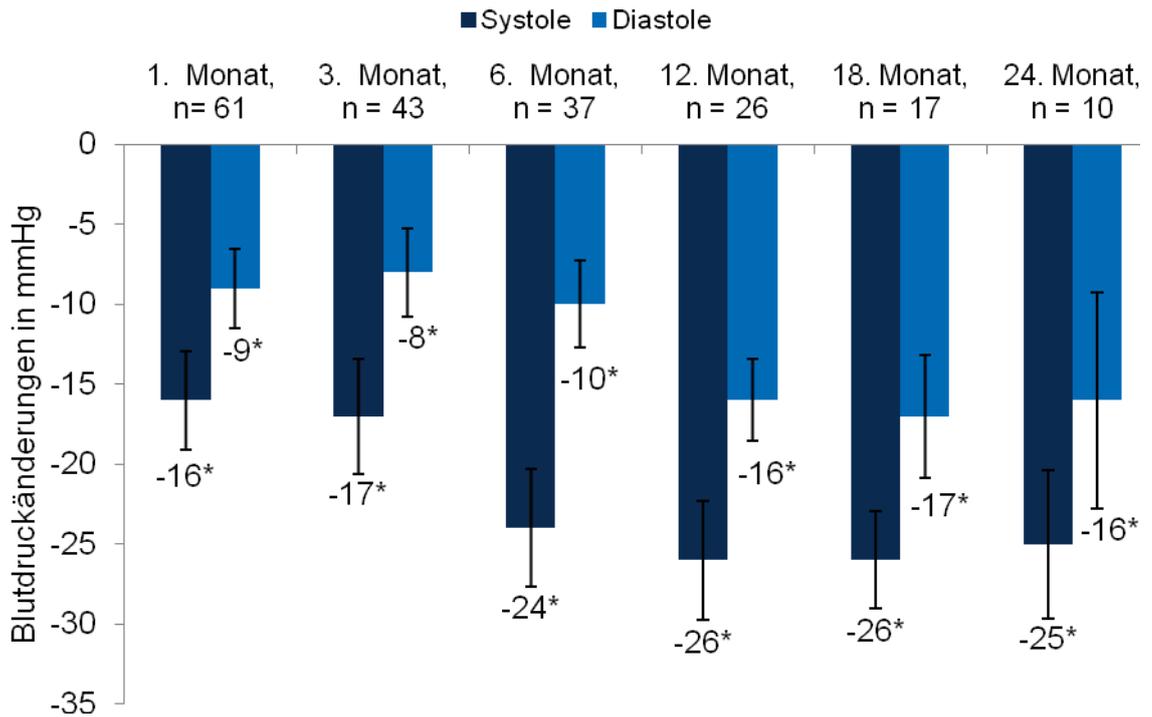


Abb.2: Systolische und diastolische Blutdruckwerte aller Patienten vor (*Baseline*) und nach renaler Denervierung (*Follow-ups* nach 1,3,6,12,18,24 Monaten) (= *: $p < .001$ in der ANOVA = einfaktorielle, messwiederholte Varianzanalyse)

Der systolische sowie diastolische Blutdruck ist zu allen Messzeitpunkten signifikant abgefallen, ausgehend von einem Mittleren Blutdruck von 174/95 mmHg. Die stärkste Reduktion findet sich nach 12 sowie 18 Monaten.

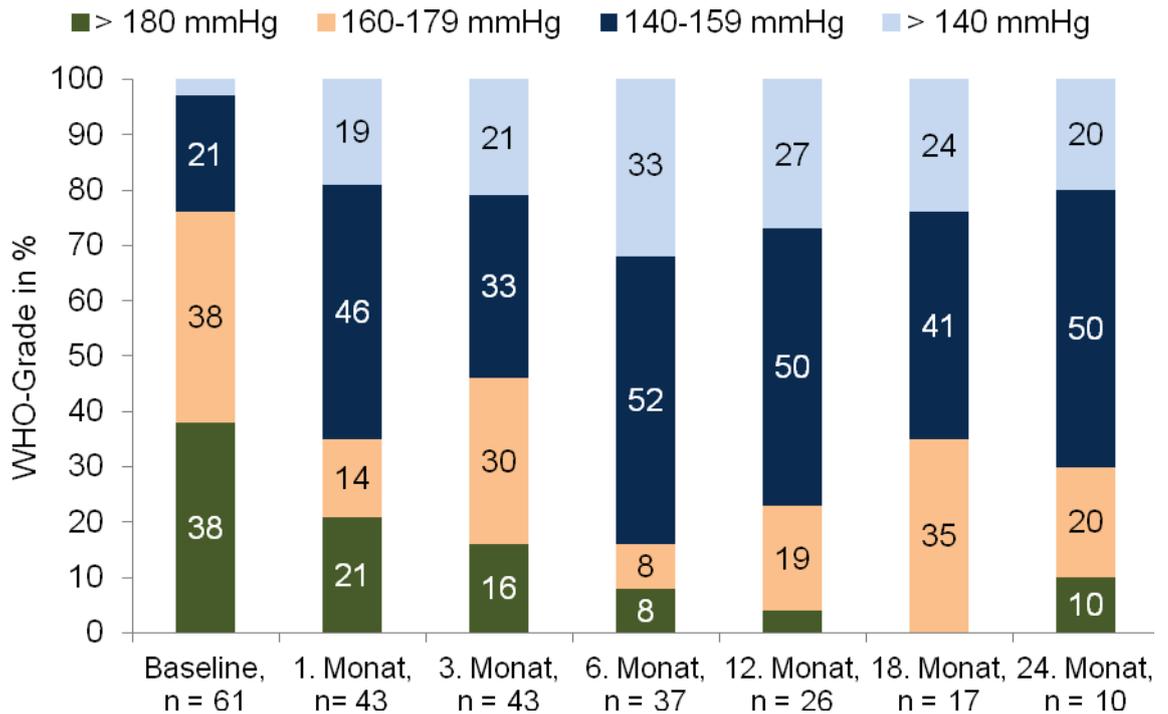


Abb.3: Verteilung der verschiedenen Hypertoniegrade nach der WHO

Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, haben fast 80 % der Patienten vor dem Eingriff Hypertoniegrade III und IV nach WHO aufgewiesen. Dieses Verhältnis hat sich nach 6 Monaten umgekehrt, dort weisen 80 % der Patienten die Hypertoniegrade I und II nach WHO auf.

Einteilung Responder/Nonresponder

Im Folgenden ist die Ansprechrate der Patienten (definiert als Blutdruckabfall um mindestens 10 mmHg) zu jedem Messzeitpunkt nach renaler Denervation dargestellt.

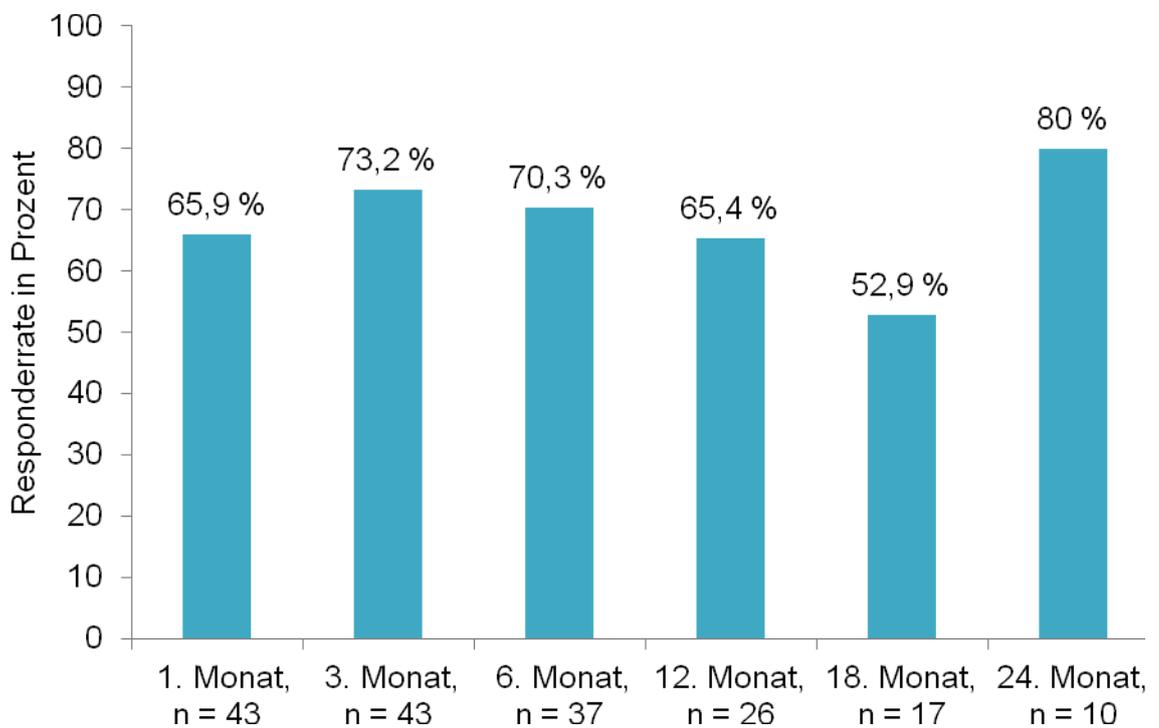


Abb.4: *Responder*-Rate zu den Messzeitpunkten 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach renaler Denervierung, definiert als eine Blutdruckreduktion um mindestens 10 mmHg

Abbildung 4 zeigt nach 6 Monaten eine *Responder*-Rate von 70 %, welche nach 12 und 18 Monaten nicht weiter zunimmt.

Die in den folgenden Analysen als „*Responder*“ bezeichneten Patienten sind definiert als diejenigen, die nach 6 Monaten eine Blutdruckreduktion von mindestens 10 mmHg aufweisen. Analog dazu sind als „*Nonresponder*“ diejenigen bezeichnet, die dieses Ziel nicht erreicht haben.

Einfluss der renalen Denervierung auf den Blutdruck der Responder

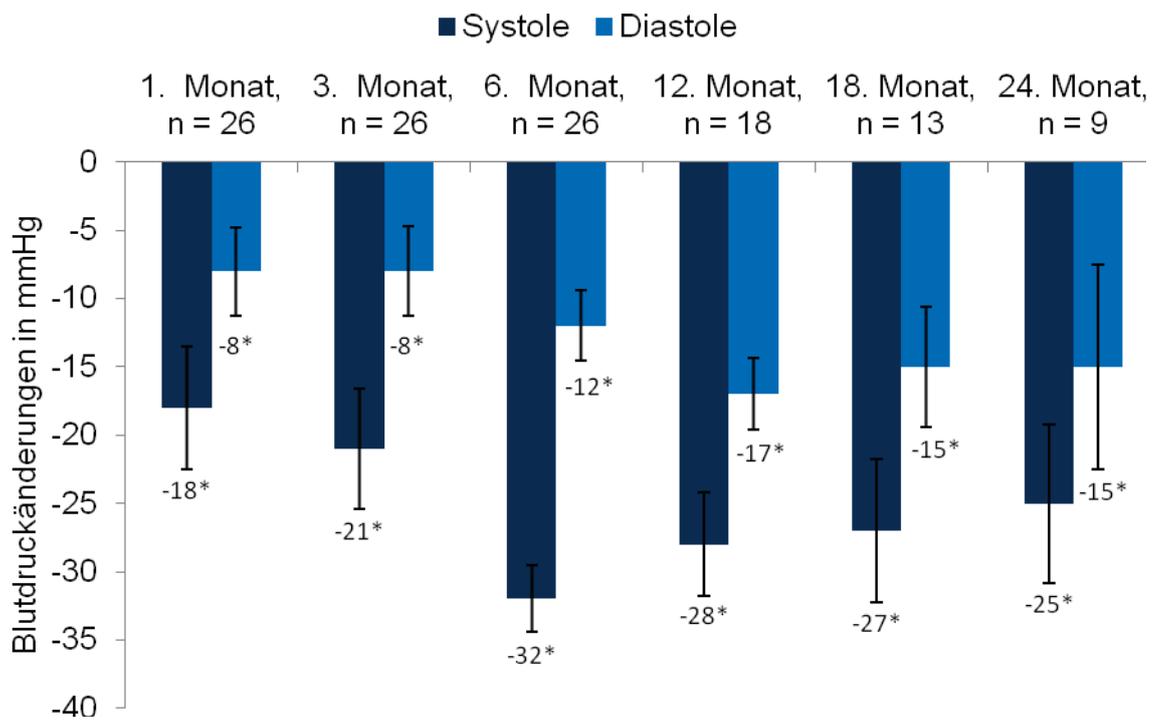


Abb.5: Systolische und diastolische Blutdruckwerte der *Responder* nach renaler Denervierung (*Follow-ups* nach 1,3,6,12,18,24 Monaten) (*= $p < .001$ in der einfaktoriellen, messwiederholten Varianzanalyse)

Abbildung 5 zeigt einen kontinuierlichen, signifikanten Blutdruckabfall der *Responder*, welcher nach 6 Monaten die stärkste systolische Reduktion zeigt. Die stärkste diastolische Reduktion zeigt sich nach 18 Monaten.

Einfluss der renalen Denervierung auf den Blutdruck der Nonresponder

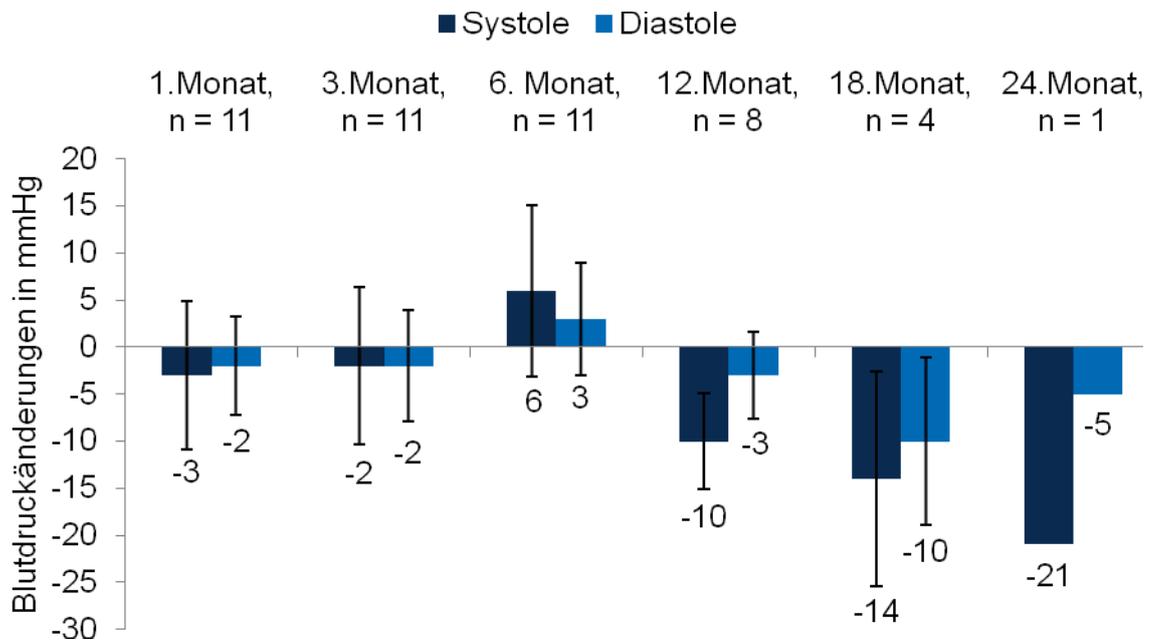


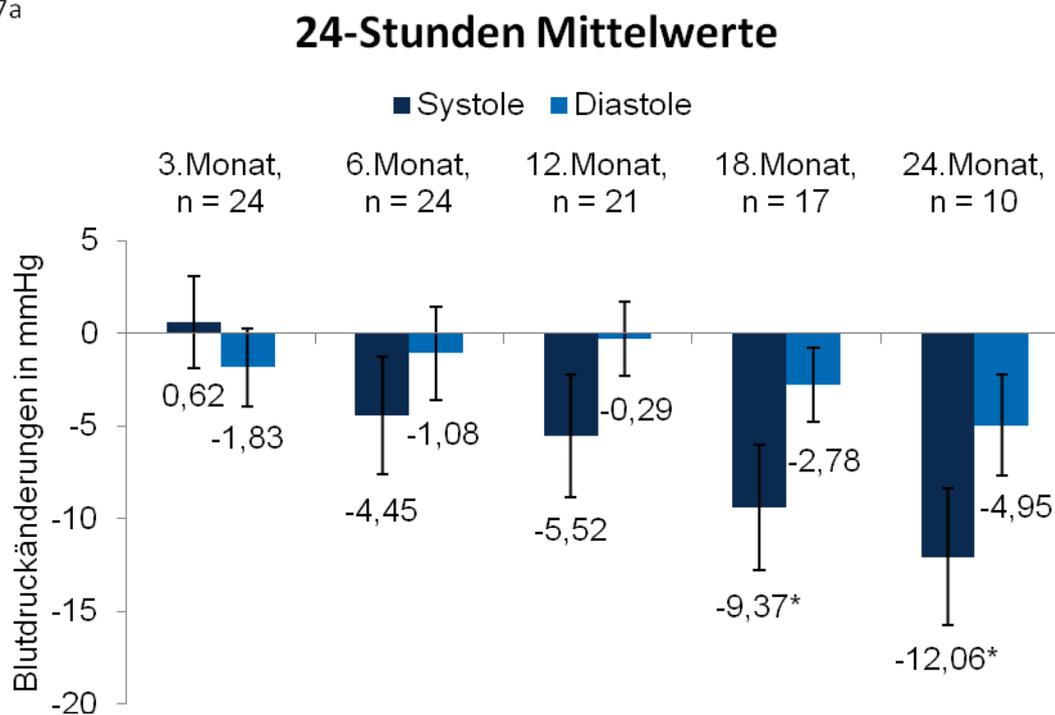
Abb.6: Systolische und diastolische Blutdruckwerte der *Nonresponder* nach renaler Denervierung (Follow-ups nach 1,3,6,12,18,24 Monaten)

Abbildung 6 zeigt nach 6 Monaten keine Blutdruckreduktion, systolisch wie diastolisch. Auffallend ist, dass auch die Gruppe der *Nonresponder* nach 12, 18 und 24 Monaten eine Blutdruckreduktion aufweisen, welche nach 18 Monaten systolisch und diastolisch am stärksten ist. Diese Veränderungen sind auf Grund der Streuung und der kleinen Gruppengröße jedoch nicht signifikant.

Einfluss der renalen Denervierung auf den Langzeitblutdruck

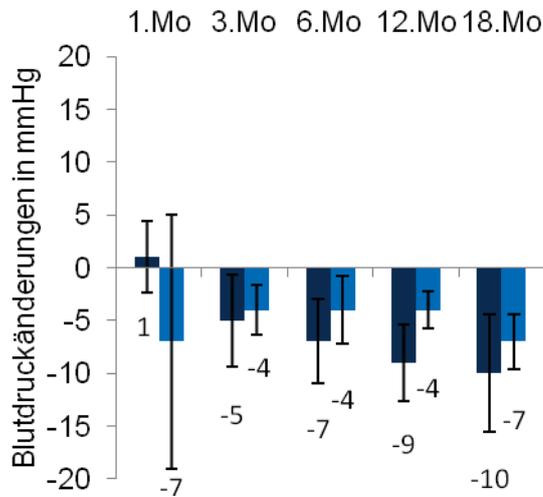
Bei 24 von 43 Patienten liegen auswertbare Langzeitblutdruckprotokolle vor. Die 24-Stunden-Mittelwerte gehen von einem *Baseline*-Durchschnittswert von 149/85 mmHg aus.

7a



7b

24-h-Tageswerte



7c

24-h-Nachtwerte

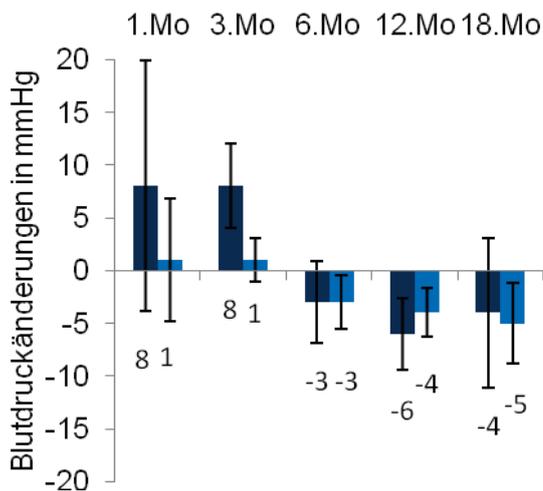


Abb.7a, 7b, 7c: Langzeitblutdruckwerte der Patienten nach renaler Denervierung.

7a: Gesamtlangzeitblutdruck über 24 Stunden (*= $p < .05$ im gepaarten t-Test)

7b: Langzeitblutdruck am Tag (*= $p < .05$ im gepaarten t-Test)

7c: Langzeitblutdruck in der Nacht (*= $p < .05$ im gepaarten t-Test)

Wie in Abbildung 7a dargestellt, ist auch der Langzeitblutdruck nach renaler Denervierung abgefallen. Allerdings ist die Reduktion hier nicht so hoch, wie bei den ambulant durchgeführten Messungen. Hier findet sich nach 18 und 24 Monaten eine signifikante systolische Reduktion um 9 bzw. 12 mmHg.

Abbildungen 7 b und 7 c zeigen, dass es keine Verschiebung von Tages- und Nachtwerten gibt.

Einfluss der renalen Denervierung auf die Herzfrequenz und den Metanephrinspiegel

Die Herzfrequenz ist ausgehend von 72 Schlägen/min. dargestellt.

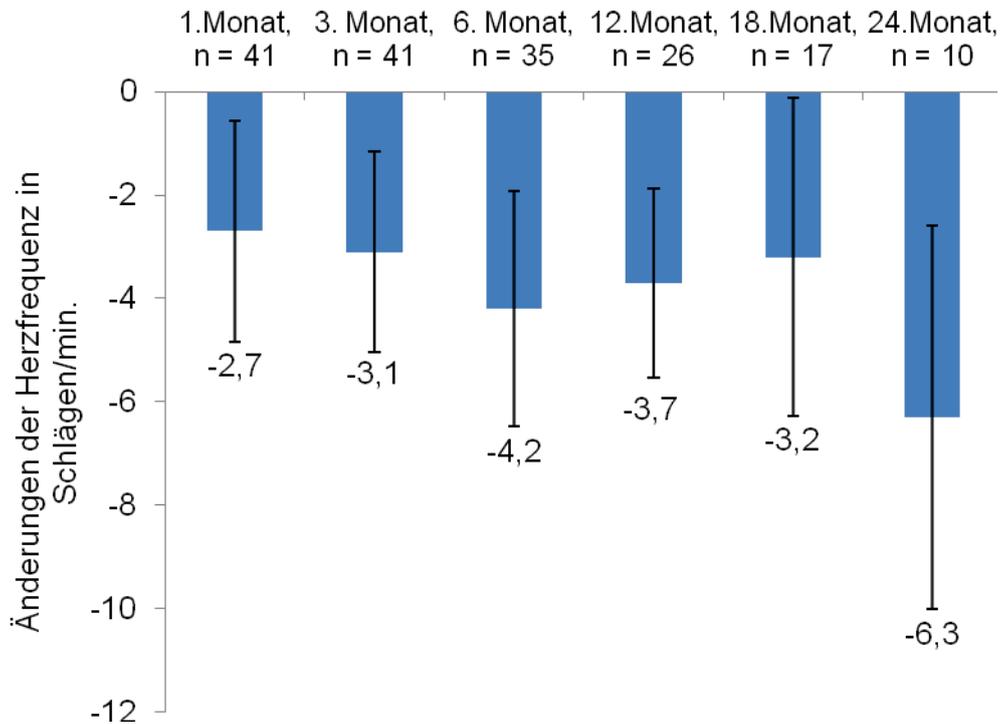


Abb.8: Änderungen der Herzfrequenz 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach renaler Denervierung

Abbildung 8 zeigt eine Reduktion der Herzfrequenz nach renaler Denervierung, die bereits nach 6 Monaten mit 4,2 Schlägen/min. deutlich abgefallen ist und sich nochmals nach 24 Monaten um 2 weitere Schläge/min. reduziert hat. Die Reduktion der Herzfrequenz ist auf Grund der hohen Streubreite und des niedrigen Patientenkollektivs nicht signifikant.

Im Folgenden sind die Herzfrequenzänderungen von *Respondern* (Ausgangswert: 73 Schläge/min.) und *Nonrespondern* (Ausgangswert 71 Schläge/min.) dargestellt.

Die Metanephrinkonzentration ist aufgrund starker Streubreite prozentual dargestellt. Der Absolutwert bei *Baseline* lag im Schnitt bei 57 µg/l.

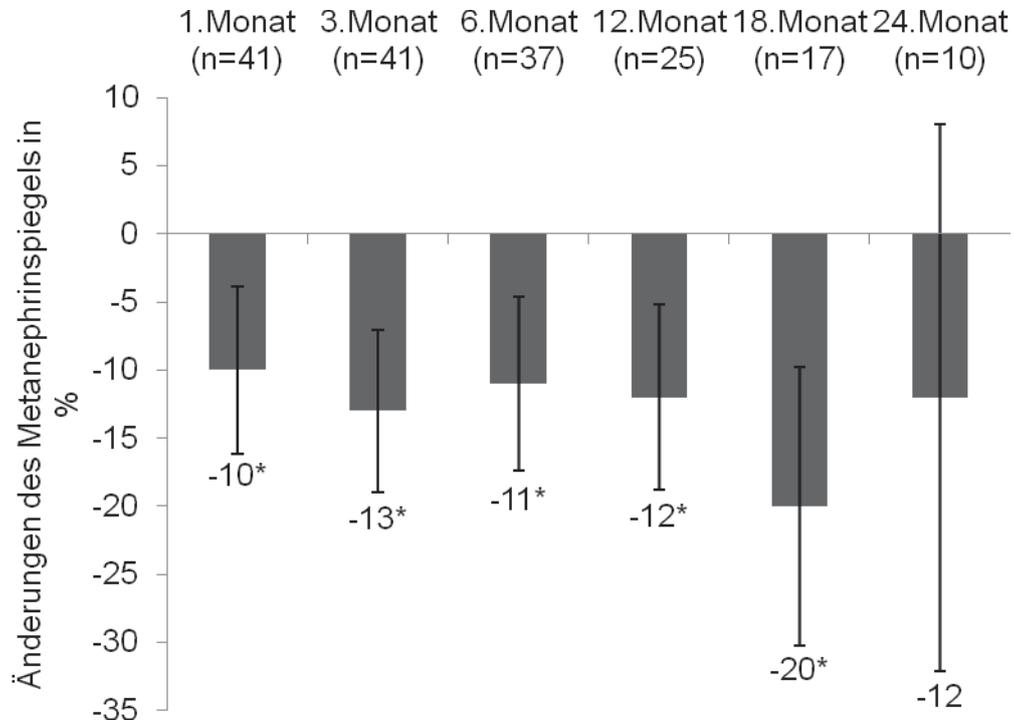


Abb.14: Darstellung der prozentualen Änderungen der Metanephrinkonzentrationen 1, 3, 6 und 12 Monate nach renaler Denervierung (*= $p < .05$ im gepaarten t-Test)

Metanephrin hat sich ab einem Ausgangswert von 57 µg/l zu allen Messzeitpunkten nach renaler Denervierung reduziert. Das Maximum an Reduktion wird hier nach 18 Monaten um 20 % erreicht. Das Reduktionsminimum befindet sich nach einem Monat um 10 %. Die Reduktionen sind bis zu dem Zeitpunkt nach 18 Monaten signifikant.

Einfluss der renalen Denervierung auf Nierenfunktionsparameter

Tabelle 3: Darstellung der Nierenretentions-/Nierenfunktionsparameter vor (*Baseline*) sowie (1, 3, 6, 12, 18, 24 Monate) nach renaler Denervierung

| | Baseline (n = 41) | 1. Monat (n=41) | 3. Monat (n=41) | 6. Monat (n=37) | 12. Monat (n=26) | 18. Monat (n=17) | 24. Monat (n=10) |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Kreatinin | 1,0 | 1,0 | 1,1 | 1,1 | 0,9 | 0,9 | 0,9 |
| [mg/dl] | ± 0,07 | ± 0,07 | ± 0,08 | ± 0,08 | ± 0,04 | ± 0,06 | ± 0,08 |
| Median | 0,9 | 0,9 | 1,0 | 0,9 | 1,0 | 1,0 | 0,9 |
| eGFR | 78 ± 4 | 76 ± 4 | 73 ± 4 | 76 ± 4 | 75 ± 4 | 87 ± 6 | 86 ± 7 |
| [MDRD] | | | | | | | |
| [ml/min.] | | | | | | | |
| Median | 80,0 | 79,0 | 77,0 | 74,0 | 76,0 | 94,0 | 88,0 |
| Harnstoff | 43 ± 3 | 44 ± 3 | 47 ± 4 | 44 ± 3 | 41 ± 3 | 38 ± 4 | 41 ± 5 |
| [mg/dl] | | | | | | | |
| Median | 39,5 | 40,5 | 41,5 | 39,5 | 38,0 | 36,0 | 35,0 |
| Cystatin | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 |
| C | ± 0,05 | ± 0,05 | ± 0,06 | ± 0,06 | ± 0,05 | ± 0,06 | ± 0,06 |
| [mg/l] | | | | | | | |
| Median | 0,8 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 |

Tabelle 3 zeigt, dass sich der Nierenretentionsparameter Kreatinin nach renaler Denervierung mit einer Senkung um 0,1 mg/dl nicht signifikant verbessert. Dabei liegen die Werte vor wie auch nach renaler Denervierung immer im Normbereich.

Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR nach MDRD) hat sich, wie Tabelle 3 zeigt, nicht signifikant verändert.

Auch in Bezug auf Harnstoff und Cystatin C sind keine wesentlichen Änderungen eingetreten.

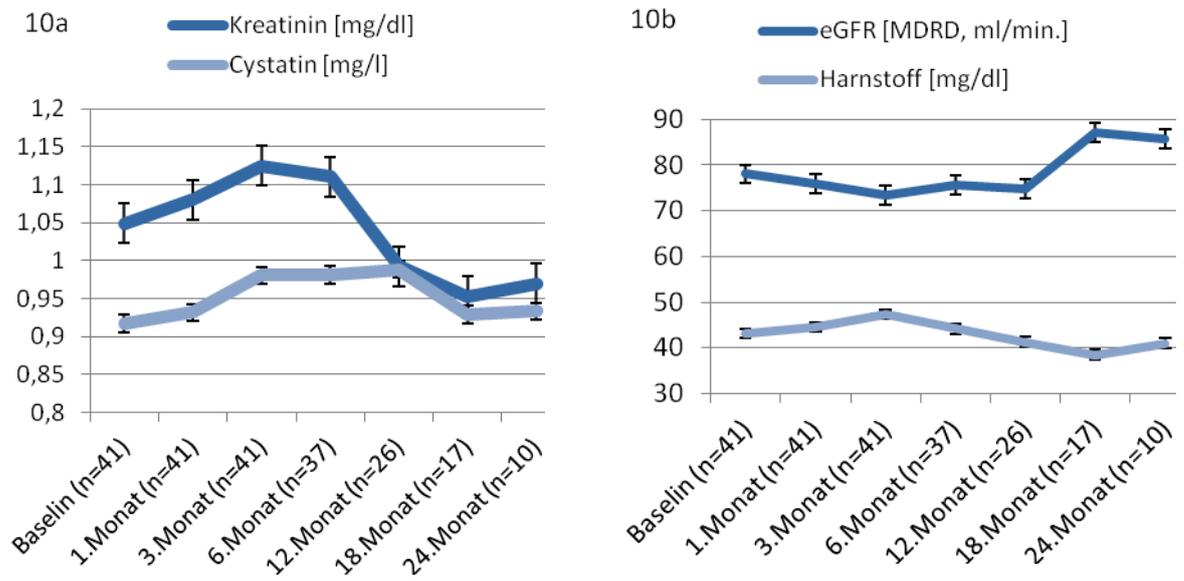


Abb.10a und 10b: Dargestellt sind zur Veranschaulichung der Nierenfunktionsparameter vor (*Baseline*) und (1, 3, 6, 12, 18, 24 Monate) nach renaler Denervierung.

Einfluss der renalen Denervierung auf die Albuminurie

Im Folgenden ist die Albuminurie (Albumin/Kreatininratio) ausgehend von 114 mg/g dargestellt.

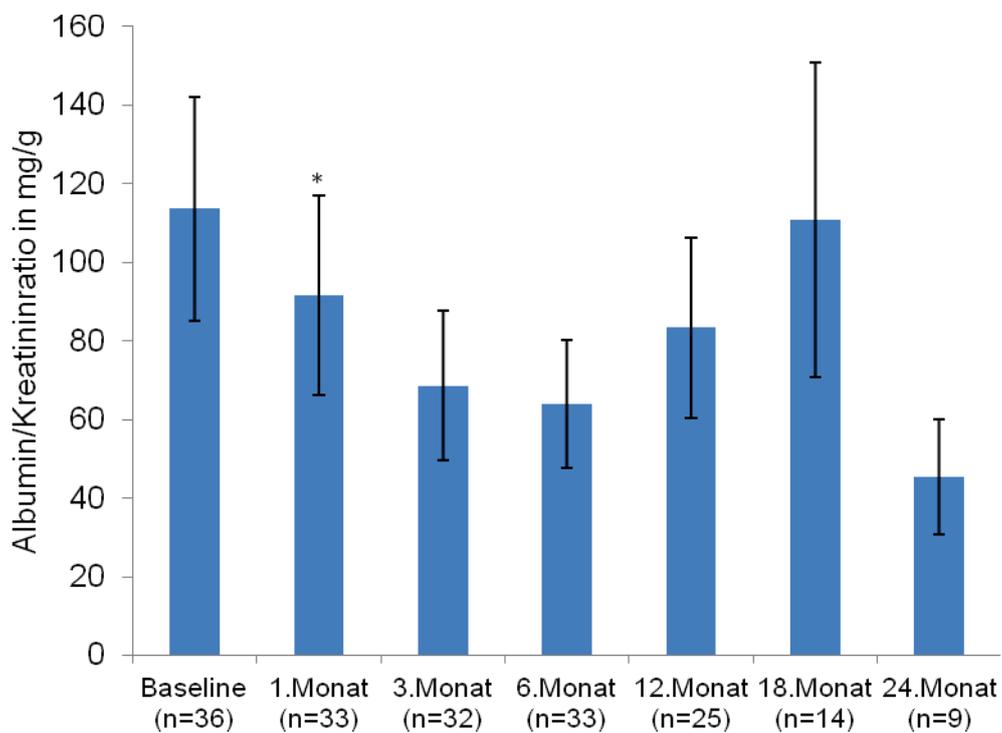


Abb.11: Darstellung der Mikroalbuminurie 1, 3, 6 und 12 Monate nach renaler Denervierung (*= $p < .001$ im gepaarten t-Test)

Die bereits vor der renalen Denervierung vorliegende Mikroalbuminurie hat sich nach dem Eingriff bis zum 6. Monat gebessert.

Einfluss der renalen Denervierung auf die fraktionelle Natriumexkretion

Darstellung des Zuwachses der fraktionellen Natriumexkretion in Prozent. Der absolute *Baseline*-Wert lag bei 1,2 %.

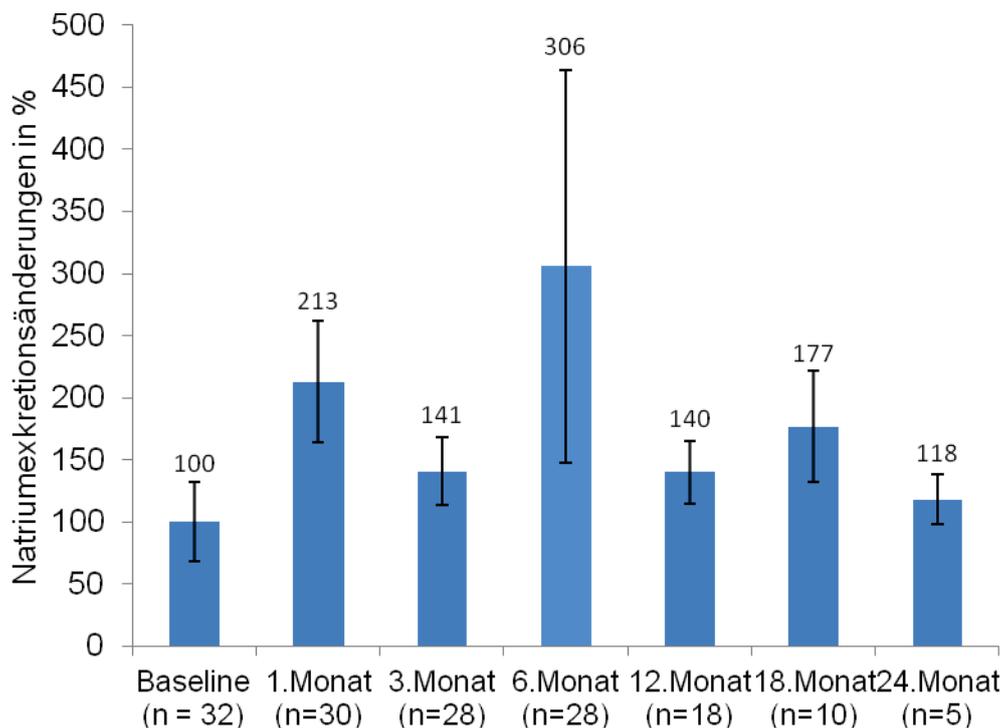


Abb.12: Darstellung der fraktionellen Natriumexkretionsänderungen 1, 3, 6 und 12 Monate nach renaler Denervierung

Es gibt erste Hinweise, dass die fraktionelle Natriumausscheidung über die Niere nach renaler Denervierung zunimmt. Bei einer Ausgangsexkretion von 1,2 % - dem unteren Normbereich- bleibt die fraktionelle Natriumexkretion immer normwertig. Änderungen der fraktionellen Natriumexkretion sind allerdings nicht signifikant.

Einfluss der renalen Denervierung auf den Glucose- und Lipidmetabolismus

Tabelle 4: Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels vor (*Baseline*) und nach (1, 3, 6, 12, 18, 24 Monate) renaler Denervierung

| | Baseline (n = 41) | 1. Monat (n=41) | 3. Monat (n=41) | 6. Monat (n=37) | 12. Monat (n=26) | 18. Monat (n=17) | 24. Monat (n=10) |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Cholesterin [mg/dl] **(120-200) | 207 ± 7 | 199 ± 6* | 204 ± 7 | 200 ± 7 | 211 ± 9 | 213 ± 10 | 220 ± 16 |
| Median | 197 | 193 | 198 | 194 | 200 | 202 | 201 |
| HDL [mg/dl] **(>50) | 50 ± 3 | 51 ± 2 | 50 ± 3 | 52 ± 3 | 53 ± 3 | 54 ± 4 | 52 ± 6 |
| Median | 46 | 50 | 46 | 46 | 48 | 53 | 49 |
| LDL [mg/dl] **(<150) | 127 ± 6 | 120 ± 5* | 122 ± 5 | 123 ± 5 | 134 ± 8* | 134 ± 9 | 140 ± 14 |
| Median | 123 | 117 | 118 | 119 | 126 | 124 | 121 |
| HbA1c [%] **(4-6) | 5,9 ± 0,3 | 5,8 ± 0,11 | 5,9 ± 0,11 | 5,9 ± 0,15 | 5,9 ± 0,18 | 5,7 ± 0,13 | 5,8 ± 0,18 |
| Median | 5,8 | 5,7 | 5,7 | 5,7 | 5,6 | 5,7 | 5,7 |
| Insulin [mU/l] **(3-17) | 22 ± 4 | 19 ± 2 | 22 ± 6 | 18 ± 3 | 18 ± 3 | 28 ± 11 | 17 ± 4 |
| Median | 15 | 15 | 13 | 12 | 12 | 14 | 13 |
| C-Peptid [µg/l] **(1,1-5) | 3,9 ± 0,36 | 4,1 ± 0,34 | 4,4 ± 0,44 | 4,0 ± 0,4 | 3,6 ± 0,46 | 4,0 ± 1,12 | 3,3 ± 0,75 |
| Median | 3,5 | 3,9 | 3,9 | 3,6 | 3,4 | 3,6 | 3,4 |
| HOMA-Index **(<1) | 8,4 ±1,9 | 5,2 ±0,9 | 5,0 ±2,6 | 4,35 ±0,9 | 4,34 ±0,9 | 3,2 ±0,6 | / |

*= $p < .05$ im gepaarten t-Test bezogen auf die *Baseline*, **= Referenzwerte

Cholesterin ist bis zu dem Messzeitpunkt nach 6 Monaten gesunken (Messzeitpunkte nach einem und 6 Monaten signifikant), nach 12, 18 sowie 24 Monaten angestiegen, insgesamt um 13 mg/dl über den Ausgangswert hinaus.

HDL hat sich erhöht, am stärksten nach 18 Monaten um 4 mg/dl, was sich nach 24 Monaten auf 2 mg/dl mehr als der Ausgangswert reduziert hat.

LDL ist - analog zum Cholesterin - bis zu 6 Monaten nach renaler Denervierung abgesunken (Messzeitpunkte nach einem und 6 Monaten signifikant), danach bis 24 Monate nach dem Eingriff um 13 mg/dl angestiegen.

Tabelle 4 zeigt eine Verbesserung des HbA1c-Wertes mit der stärksten Ausprägung nach 18 Monaten um 0,2 %, zu den restlichen Messzeitpunkten liegt immer eine Verbesserung von 0,1 % vor.

Die Insulinkonzentration hat sich nach renaler Denervierung um maximal 5 mU/l bis 24 Monate nach renaler Denervierung reduziert, mit Ausnahme des Messzeitpunktes nach 18 Monaten, wo es um 6 mU/l angestiegen ist.

Das C-Peptid schwankt zu den Messzeitpunkten um maximal 1,5 µg/l Erhöhung und 0,6 µg/l Erniedrigung.

Der HOMA-Index zeigt eine steige Verbesserung bis hin zum 18. Monat nach renaler Denervierung.

Einfluss der renalen Denervierung auf die Hormone Aldosteron, Renin und NT-pro-BNP

Aldosteron

Die Änderung der Aldosteronkonzentration ist aufgrund großer Streubreite der Absolutwerte in Prozent dargestellt. Der Ausgangswert im Schnitt lag bei 113 pg/ml.

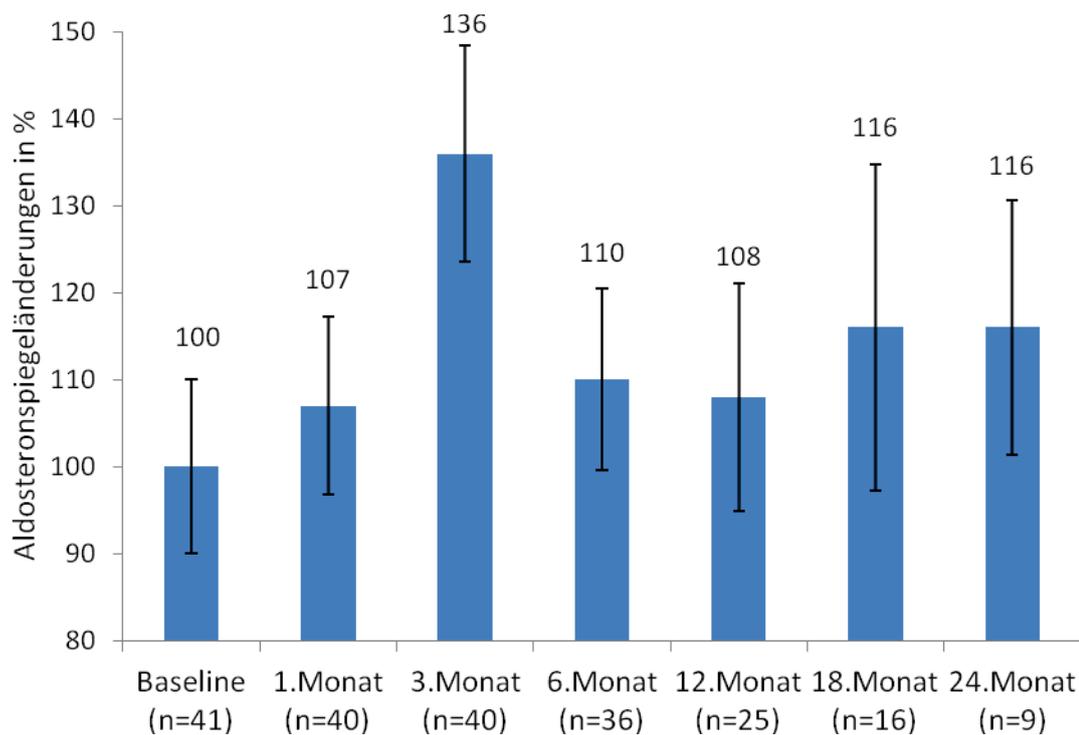


Abb.15: Darstellung der prozentualen Änderungen der Aldosteronkonzentrationen 1, 3, 6 und 12 Monate nach renaler Denervierung

Aldosteron ist insgesamt angestiegen, der Ausgangswert liegt bei 113 pg/ml. Am stärksten ist der Anstieg hier nach 3 Monaten um 36 %. Nach 18 und 24 Monaten, den in dieser Arbeit längsten Messzeitpunkten nach renaler Denervierung ist der Aldosteronspiegel um 16 % angestiegen. Die Änderungen des Aldosteronspiegels stellen sich nicht signifikant dar.

Renin

Die Änderung der Reninkonzentration ist aufgrund großer Streubreite der Absolutwerte in Prozent dargestellt. Der Ausgangswert im Schnitt lag bei 81 pg/ml.

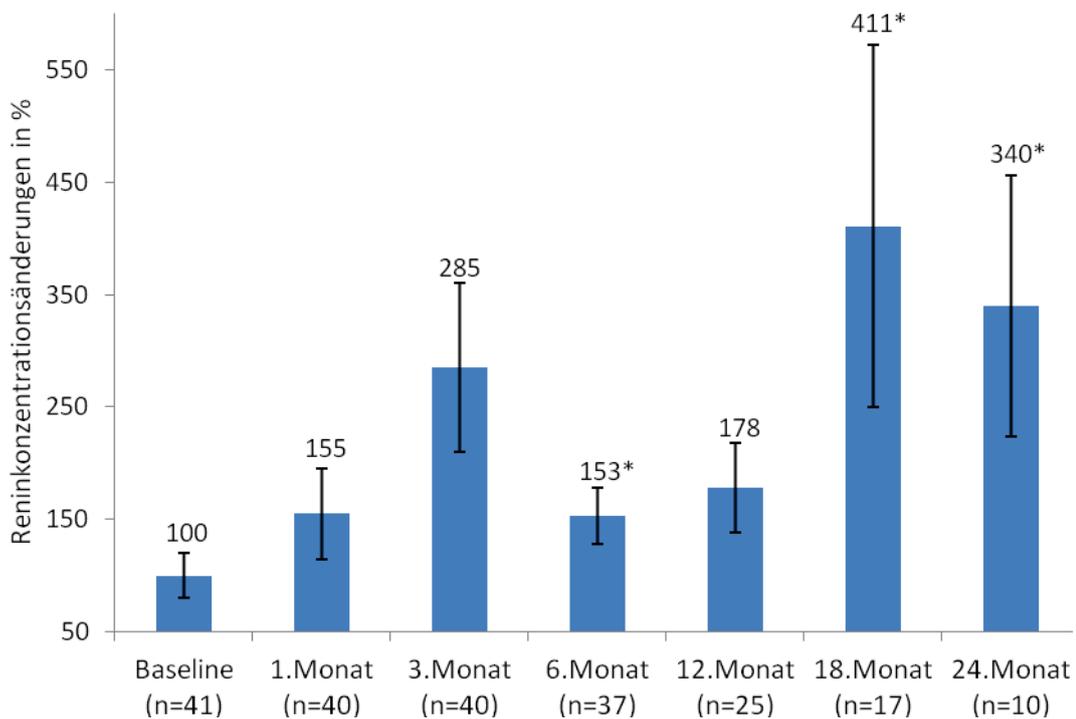


Abb.16: Darstellung der prozentualen Änderungen der Reninkonzentrationen 1, 3, 6 und 12 Monate nach renaler Denervierung (*= $p < .05$ in der ANOVA)

Renin ist deutlich angestiegen ab einem Ausgangswert von 81 pg/ml. Nach 24 Monaten hat der Reningehalt das 2,5-fache erreicht. Der stärkste signifikante Anstieg ist nach 18 Monaten um mehr als das Dreifache zu erkennen.

NT-pro-BNP

Tabelle 5: Darstellung der Änderungen der NT-pro-BNP-Konzentrationen 1, 3, 6 und 12 Monate nach renaler Denervierung (* = $p < .05$ in der ANOVA)

| | Baselin | 1. | 3. | 6. | 12. | 18. | 24. |
|-------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | e | Monat | Monat | Monat | Monat | Monat | Monat |
| Mittelwert | 228 ±40 | 227±4 | 246±4 | 284±61 | 361±10 | 289±8 | 283±10 |
| t | | 0 | 9 | * | 2 | 0 | 4 |
| Median | 153 | 120 | 1311 | 155 | 172,5 | 194 | 221 |

NT-pro-BNP hat bis zu einem Jahr nach dem Eingriff bis zu 60 % zugenommen, der Start lag bei 228 pg/ml. Anschließend ist ein Abfall zu erkennen, der nach 24 Monaten bei 11 % über dem Ausgangswert liegt.

Medikamentenänderungen

Der überwiegende Teil der Patienten hat die antihypertensive Medikation nicht geändert. Sofern Änderungen vorgenommen wurden, wurde zunächst versucht, die Medikamente mit den meisten unerwünschten Nebenwirkungen (Betablocker, Vasodilatoren) auszuschleichen. Die Reduktion der Medikation bestand meistens in der Dosisreduktion. Bis 24 Monate nach Denervierung wurden lediglich bei 4 Patienten ein Medikament komplett abgesetzt. Die Patienten, die weiterhin trotz Denervierung einen zu hohen Blutdruck hatten, wurden teilweise auf ein neues Medikament eingestellt. Bei 4 Patienten wurde die Medikation komplett umgestellt. Letztlich konnten die Medikamente im Mittel von 5,4 auf 5,3 Medikamente pro Tag nur geringfügig reduziert werden.

Komplikationen

Im Rahmen der renalen Denervierung traten bei den analysierten Patienten in weniger als 10 % Leistenhämatome auf. In einem Fall aus der Düsseldorfer Kohorte ist es sechs Monate nach renaler Denervierung zu einer Nierenarterienstenose gekommen.

Diskussion

Die arterielle Hypertonie stellt weltweit den bedeutendsten Risikofaktor der Sterblichkeit dar [60]. Trotz heutzutage guter und intensiver Aufklärung stellt die unzureichende Blutdruckeinstellung ein großes Problem dar: nur 10-20 % der Hypertoniker erreichen wünschenswerte Zielwerte [61]. Die gut wirksamen und verträglichen Antihypertensiva sind heute Therapie der ersten Wahl, doch sind deren Grenzen vor allem bei der therapierefraktären arteriellen Hypertonie schnell ausgeschöpft.

Für die verschiedensten hypertensiven Erscheinungsbilder konnte eine erhöhte sympathische Aktivität nachgewiesen werden [10, 11, 15]. Die Idee der renalen Denervierung hat daher einen besonderen Stellenwert: man erhofft sich durch einen kleineren Eingriff den Blutdruck zu senken und das sogar dauerhaft. Sie wird keinesfalls die medikamentöse Therapie komplett ersetzen, doch sind die Hoffnungen groß, sich mittels Denervierung dem individuellen Zielbereich anzunähern.

Obwohl bereits seit 1934 ein Effekt auf den Blutdruck essentieller Hypertoniker mittels Denervierung bekannt wurde [62] und 1953 sogar eine Studie mit mehr als 1200 Splanchniektomien zeigen konnte, dass die Sympathektomie bei resistenter Hypertonie die Mortalität deutlich senken konnte [63], wurde das Thema erst 2009 erneut aufgegriffen und in zwei kleineren Studien untersucht. Die multizentrische *Proof-of-Concept*-Studie (HTN-1) [64] und die randomisierte Vergleichsstudie (HTN-2) [47] zeigten vielversprechende Ergebnisse.

Die aktuelle Datenlage ist noch äußerst begrenzt, so dass man sich entschlossen hat, die in Düsseldorf renal denervierten resistenten Hypertoniker systematisch nach zu verfolgen und neben dem Blutdruck noch weitere Parameter zu analysieren.

Einfluss der renalen Denervierung auf den Blutdruck

In der aktuell untersuchten Gruppe war nach 12 Monaten eine signifikante Blutdruckreduktion von -26/-16 mmHg zu beobachten. Diese ist nach 18 Monaten bei -26/-17 mmHg nahezu identisch geblieben, hielt sich auch nach 2 Jahren bei einer Reduktion von -25/-16 mmHg stabil. Dies deckt sich annähernd mit den publizierten Vorgängerstudien. So konnte die HTN-1 Studie nach einem Jahr eine Senkung auf -27/-17 mmHg und nach 2 Jahren auf -32/-14 mmHg nachweisen [64]. Die HTN-2 Studie konnte nach 6 Monaten eine Reduktion des Blutdrucks von 32/12 mmHg zeigen [47]. Bei beiden Studien wurden keine harten Endpunkte wie Morbidität oder Mortalität untersucht, sondern lediglich der Surrogatparameter Blutdruck. Allerdings kann vermutet werden, dass eine Senkung des Blutdrucks allein um 30 mmHg das Risiko für einen Schlaganfall um 60-75 % und das des plötzlichen Herztodes um 50-65 % senkt [65].

In der Düsseldorfer Patientenkohorte wurde ein Ansprechen auf die renale Denervation (sogenannte *Responder*) bei 63-73 % der Fälle innerhalb der ersten 12 Monate dokumentiert. Ein Ansprechen wurde analog zu den Studien definiert als diejenigen, die nach 6 Monaten mind. einen Blutdruckabfall von 10 mmHg aufweisen können. Die Rate ist vergleichbar mit der der HTN1 oder HTN2 Studie.

Unklar ist, wieso einige Patienten besser auf das Verfahren ansprechen als andere. Vermutlich spielt eine durch den Studieneinschluss ausgelöste bessere Compliance bzw. Medikamentenadhärenz eine Rolle [66]. Es ist anzunehmen, dass aufgrund fehlender subjektiver Krankheitsbeschwerden einige Patienten erst durch den Studieneinschluss und die Studienbegleitung die Wichtigkeit der Blutdruckeinstellung bewusst geworden ist. Ein anderer Erklärungsansatz liegt in der nachträglichen Optimierung der Medikation oder der zusätzlichen Einnahme eines weiteren Medikamentes. Allerdings wurden bei weniger als 15 % der Patienten die Medikamente im Verlauf verändert.

Es ist auch durchaus möglich, dass ein technisches Versagen der renalen Denervierung bei den *Nonrespondern* vorliegt. Leider gibt es bis heute kein

valides Verfahren, das den technischen Erfolg der renalen Denervation erfolgreich prüfen kann.

Die Weißkittelhypertonie, welche vor allem in den ersten 5 Minuten besonders stark ausgeprägt ist [67] könnte ebenfalls eine Rolle spielen, da jeder Fünfte bis Dritte therapierefraktärer Hypertoniker eine solche aufweist [68-70]. Der Effekt ist entsprechend geringer ausgeprägt, wenn sich der Pat. im regelmäßigen *Follow-up* vorstellt.

Dies soll die Wichtigkeit der gründlichen Patientenselektion betonen. Aktuell stellt die renalen Denervierung lediglich eine komplementäre Therapiemethode bei therapieresistenter Hypertonie dar [71].

In dieser Studie konnte nach 6 Monaten eine Verschiebung der WHO-Blutdruckschweregrade von Klasse III und IV zu den Klassen I und II gelingen. Wenngleich dies lediglich einen Surrogatparameter für kardiovaskuläre Endpunkte darstellt, so sollte es dennoch Hoffnung geben, dass das Auftreten von kardiovaskulären Spätschäden so deutlich reduziert werden sollte [6].

Einfluss der renalen Denervierung auf den Langzeitblutdruck

Die untersuchte Gruppe zeigt einen signifikanten Abfall des Langzeitblutdrucks nach 24 Monaten um -12/-5 mmHg. Dies ist ähnlich der Reduktion des Langzeitblutdrucks in der HTN-2 Studie, welche nach 12 Monaten eine Reduktion um -11/-7 mmHg aufzeigen kann. Die Tageswerte zeigen eine Reduktion um -10/-7 mmHg nach 18 Monaten, die Nachtwerte eine deutlich geringere Reduktion um -4/-5 mmHg.

Es ist allgemein bekannt, dass die 24h Blutdruckmessungen deutlich geringere absolute Änderungen darstellen, als die ambulant erhobenen Parameter. Man geht davon aus, dass ungefähr 50 % der Änderung der ambulant erhobenen Reduktion entsprechen [72].

Einfluss der renalen Denervierung auf Surrogatparameter der sympathischen Nervenaktivität

Die Herzfrequenz hat sich nach 24 Monaten um 6 Schläge/min. reduziert. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Reduktion der Herzfrequenz aufgrund der kleinen Patientengruppe und der damit erheblichen Streubreite kein Signifikanzniveau erreicht hat. Ukena et al. konnten eine Herzfrequenzreduktion nach renaler Denervierung nach 3 und 6 Monaten bis zu 2,6 Schlägen/min. nachweisen [73].

Dass die Reduktion der Herzfrequenz einen kardiovaskulären Benefit hat, konnten Cook et al. zeigen: so führt eine erhöhte Herzfrequenz zu dem Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden [74]. Die Analysen der COMET-Studie zeigen, dass eine reduzierte Herzfrequenz (unter Betablocker-Therapie) einen signifikanten und unabhängigen Prädiktor in Bezug auf die Mortalität bei Herzinsuffizienz darstellt. Da Betablocker, wie auch die renale Denervierung auf die Blockierung der sympathischen Aktivität abzielen, spiegelt sich dies in der reduzierten Herzfrequenz wieder, und damit auch in einer verlängerten, sich günstig auswirkenden Diastole [75]. Eine erhöhte Herzfrequenz, wie experimentelle und klinische Studien nachweisen konnten, spielt eine direkte Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose, myokardialen Läsionen sowie in der Entstehung, Progression und Schwere von Herzerkrankungen [76]. Lechat et al konnten zeigen, dass die Reduktion der Herzfrequenz den höchsten prädiktiven Wert in Bezug auf das Überleben bei Herzinsuffizienz aufweist [77]. Aktuell werden Studien an herzinsuffizienten Patienten durchgeführt mit dem Ziel, den Effekt der renalen Denervation auf die Herzfrequenz zu untersuchen. So scheint es, dass die renale Denervation einen besonders großen Einfluss auf die Herzfrequenz hat, wenn diese initial recht hoch ist.

Der *Metanephrinspiegel* hat sich in dieser Studie signifikant reduziert. Am ausgeprägtesten war dies nach 18 Monaten mit einer Reduktion um 20 %. Auch die HTN-1 Studie konnte eine Reduktion im Noradrenalin-*Spillover* von 47 % nachweisen [64]. Dies deckt sich mit der Annahme, dass vermehrt ausgeschüttete Katecholamine im Rahmen des Neurotransmitters bei

sympathischer Überaktivität eine große Rolle spielen [53, 54] . Zoccali und Kollegen konnten bei terminal niereninsuffizienten Patienten zeigen, dass diejenigen, bei denen erhöhte Serum-Katecholaminspiegel gefunden werden, deutlich mehr kardiovaskuläre Ereignisse erlitten, als diejenigen mit niedrigeren Spiegeln [78].

Veränderung der Nierenfunktion sowie des Wasser- und Salzhaushaltes nach renaler Denervierung

Es konnte gezeigt werden, dass es nach renaler Denervierung zu keiner Einschränkung der *Nierenfunktion* kommt. So haben sich die Parameter Kreatinin im Serum, die GFR (MDRD), Harnstoff und Cystatin C nicht signifikant verändert. Im Gegenteil, die bei Studieneinschluss vorliegende Mikroalbuminurie hat sich bereits nach einem Monat um -22 mg/g signifikant verbessert. Auch die HTN-2 Studie konnte keinen nachteiligen Effekt auf die Nierenfunktion erkennen. Selbst bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion konnte kein Nachweis einer schlechteren Nierenfunktion nach renaler Denervierung erbracht werden. Dies deckt sich mit Aussagen von Publikationen, dass sich die Nierenfunktion nach renaler Denervierung nicht negativ verändern, bzw. sogar verbessern, würde [32, 59, 79].

Die fraktionelle *Natriumexkretion* ist direkt nach der renalen Denervation angestiegen. Eine genaue Erklärung, warum es dazu kommt, kann derzeit nicht gegeben werden. Das lokale Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem und damit die Natriumreabsorption wird in der Niere zu großen Teilen durch den Sympathikus geregelt [25, 80, 81]. Es ist vorstellbar, dass auf Grund der Denervierung dieser Mechanismus gehemmt wird.

Auf der anderen Seite konnte in den longitudinal durchgeführten Renin- und Aldosteronbestimmungen keine Reduktion der Hormonwerte festgestellt werden. Es kam sogar zu einer Steigerung um 36 % nach 3 Monaten beim Aldosteron und zu einer Steigerung von 185 % nach 3 Monaten beim Renin.

Es ist anzunehmen, dass es lokale Regulationsmechanismen in der Niere gibt, die mittels Serumbestimmungen nicht erklärt werden können.

Bei dem Surrogatparameter NT-pro-BNP ist es nicht zu einer Reduktion im Verlauf der Studie gekommen. Eine Erklärung für den Anstieg kann derzeit nicht gegeben werden, da hierzu vergleichende Studien fehlen. Brandt et al. haben nach renaler Denervierung eine Verbesserung der linksventrikulären Masse und eine verbesserte kardiale Funktion herausgefunden [82]. Anzunehmen ist eine erst später einsetzende Senkung des Hormons, da durch den Hintergrund einer bereits mehrere Jahre bestehenden schweren Hypertonie Myokardschäden entstanden sind [83].

Einfluss der renalen Denervierung auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel

Es konnte bei den Parametern des Lipid- sowie des Glukosestoffwechsels eine positive Tendenz gezeigt werden. So hat sich bereits nach einem Monat das Cholesterin (-8 mg/dl) sowie LDL (-7 mg/dl) signifikant reduziert. HDL ist angestiegen (+4 nach 18 Monaten), aber es muss darauf hingewiesen werden, dass dieser Anstieg nicht signifikant ist, vermutlich aufgrund zu großer Streubreite und zu geringem Patientenkollektiv. HbA1c (-0,1 %), Insulin (-5 mU/l nach 24 Monaten) sowie C-Peptid (-0,6 µg/l) haben sich reduziert (ebenfalls nicht signifikant). Auch der HOMA-Index hat sich stetig reduziert. Eine Pilotstudie aus Homburg hat ebenfalls durch renale Denervierung eine positive Beeinflussung auf den Glukosestoffwechsel nachweisen können: dort ist es bereits nach drei Monaten post ablatio zu einer Reduktion des Insulins um -11 mU/l gekommen, des C-Peptids um -2,3 ng/ml [56]. Bei Hypertonikern konnte eine verminderte Durchblutung der Skelettmuskulatur festgestellt werden [84]. Die sympathische Denervierung verbessert den Blutfluss in der Skelettmuskulatur über Reduktion der Stimulation von Alpha₁-Adrenozeptoren, welche zu starker Vasokonstriktion führen [85]. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines dichteren Netzwerkes von Kapillaren und sogar zur Änderung des Muskelfasertyps [85], wodurch möglicherweise die Glukoseaufnahme in den Muskel verbessert wird. Eine dazu ergänzende Reduktion der Sympathikus abhängigen Glukagonsekretion sowie der Glukoneogenese und der geringeren

Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems trägt ebenfalls zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels sowie der Insulinresistenz bei [86].

Die Erhöhung von Lipoproteinen führt zu einer vermeidbaren Anzahl von kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Todesfällen [87]. So führt eine Senkung der Serumlipide zu einer deutlichen Senkung von kardiovaskulären Erkrankungen [88].

Zusammenfassend scheint die renale Denervierung zum jetzigen Standpunkt einen begünstigenden Effekt für Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie zu haben, der über die Blutdruckreduktion an sich hinausgeht. Da vor allem in frühen Stadien der Hypertonie die sympathische Überaktivität eine Rolle spielt [89], könnte ein rechtzeitiger therapeutischer Ansatz mittels renaler Denervierung unter Umständen kurativ wirken. Der ausbleibende negative Einfluss auf die eGFR und die wenigen unerwünschten Wirkungen scheinen dieses Verfahren als recht sicher wirken zu lassen.

Bis jetzt ist lediglich eine gravierende Komplikation, eine Nierenarterienstenose 6 Monate nach renaler Denervierung, in der Düsseldorfer Kohorte mittlerweile aufgetreten [90]. Aufgrund der wenigen und nur kurzen Erfahrung, die man mit der minimal invasiven renalen Denervation hat, können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine verlässlichen Aussagen darüber getroffen werden, welchen Einfluss die Denervation auf die Nierenarterien und auch die kardiovaskulären Endpunkte auf lange Sicht hat.

Als Limitation des Verfahrens muss betont werden, dass alle drei Studien, die HTN-1, HTN-2 sowie die hier vorliegende Studie, nicht verblindet durchgeführt wurden, was bedeutet, dass ein Placeboeffekt bzw. eine Verzerrung durch die Beobachter („*observer bias*“) nicht auszuschließen ist. Dass in der aktuellen Untersuchung und in der HTN1 Studie die Kontrollgruppe fehlt, ist als weiterer Kritikpunkt zu nennen.

Es wurden allerdings nur Patienten eingeschlossen, die den anatomischen Vorgaben (Nierenarterienlänge mind. 20 mm und ein Durchmesser von mindestens 4 mm) entsprachen, fraglich ist ein erhöhtes Risiko für Schäden durch den Eingriff bei Patienten, die dieser Vorgabe nicht entsprechen. Auch

wurden Patienten mit höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion von vornherein vom Verfahren ausgeschlossen, obwohl gerade diese Patientengruppe von renaler Überaktivität betroffen ist [86]. Insofern könnte man in Zukunft erweiterte Studien generieren, die aufgrund der jetzigen guten Erfahrungen mit positiven Auswirkungen und geringen Komplikationen andere Einschlusskriterien besitzen, so dass z.B. auch Patienten mit höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion zugelassen werden oder solche, die eine nicht ganz optimale Anatomie aufweisen. Solange die renale Denervierung nicht in zumindest teilverblindeten Studien und nicht adäquaten Kontrollgruppen gegenüber gestellt wird, lässt sich nur schwer eine Aussage darüber machen, wie groß der Benefit dieser neuen Methode ist.

Bezüglich der Ansprechraten auf renale Denervierung wäre es zukunftsorientiert einen Parameter zu erforschen, welcher die Ansprechrate aufgrund sympathischer Überaktivität abschätzen lässt, um Patienten so besser selektieren zu können.

Ein Schwerpunkt muss in Zukunft auf Langzeitergebnisse gelegt werden, um konkrete Aussagen bezüglich der Sicherheit des Verfahrens machen zu können.

Da die renalen Nerven auch therapeutische Zielstrukturen bei der diabetischen Nephropathie, Herzinsuffizienz sowie Herzinfarkt darstellen [57], bleibt die weitere Erforschung der renalen Denervierung ein spannendes Thema mit dem Ausblick auf innovative Fortschritte um schwer therapierbare Erkrankungen angreifen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Kearney, P.M., et al., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. **365**(9455): p. 217-23.
2. Wolf-Maier, K., et al., *Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States*. Hypertension, 2004. **43**(1): p. 10-7.
3. Calhoun, D.A., 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): p. e510-26.
4. Lowel, H., et al., *[Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies]*. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(46): p. 2586-91.
5. Lloyd-Jones, D., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(7): p. E46-E215.
6. Cuspidi, C., et al., *High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension*. J Hypertens, 2001. **19**(11): p. 2063-70.
7. Peet, M.M., *Results of Bilateral Supradiaphragmatic Splanchnicectomy for Arterial Hypertension*. New England Journal of Medicine, 1947. **236**(8): p. 270-277.
8. Doumas, M. and S. Douma, *Interventional management of resistant hypertension*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1228-1230.
9. Freyberg, R.H. and M.M. Peet, *The Effect on the Kidney of Bilateral Splanchnicectomy in Patients with Hypertension*. J Clin Invest, 1937. **16**(1): p. 49-65.
10. Grassi, G., et al., *Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly*. J Hypertens, 2000. **18**(5): p. 587-93.
11. Grassi, G., *Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives*. Hypertension, 2009. **54**(4): p. 690-7.
12. Grassi, G., et al., *Neurogenic abnormalities in masked hypertension*. Hypertension, 2007. **50**(3): p. 537-42.
13. Schobel, H.P., et al., *Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity*. N Engl J Med, 1996. **335**(20): p. 1480-5.

14. Smith, P.A., et al., *Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension*. Am J Hypertens, 2004. **17**(3): p. 217-22.
15. Tsioufis, C., et al., *Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system*. Int J Hypertens. **2011**: p. 642416.
16. Schlaich, M.P., et al., *Sympathetic activation in chronic renal failure*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(5): p. 933-9.
17. Klein, I.H., et al., *Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(11): p. 2427-33.
18. Barajas, L., L. Liu, and K. Powers, *Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin*. Can J Physiol Pharmacol, 1992. **70**(5): p. 735-49.
19. Luff, S.E., et al., *Distribution of sympathetic neuroeffector junctions in the juxtaglomerular region of the rabbit kidney*. J Auton Nerv Syst, 1992. **40**(3): p. 239-53.
20. Barajas, L., *Innervation of the renal cortex*. Fed Proc, 1978. **37**(5): p. 1192-201.
21. Esposito, T.J., *Trauma during pregnancy*. Emerg Med Clin North Am, 1994. **12**(1): p. 167-99.
22. Anderson, E.A., et al., *Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings*. Hypertension, 1989. **14**(2): p. 177-83.
23. Grassi, G., et al., *Baroreflex modulation of minute-to-minute sympathetic nerve traffic variability in normotensive and hypertensive subjects*. Journal of Hypertension, 1998. **16**: p. S33-S33.
24. Bell-Reuss, E., D.L. Trevino, and C.W. Gottschalk, *Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption*. J Clin Invest, 1976. **57**(4): p. 1104-7.
25. Kirchheim, H., H. Ehmke, and P. Persson, *Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion*. Klin Wochenschr, 1989. **67**(17): p. 858-64.
26. Kon, V., *Neural control of renal circulation*. Miner Electrolyte Metab, 1989. **15**(1-2): p. 33-43.
27. Zanchetti, A.S., *Neural regulation of renin release: experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension*. Circulation, 1977. **56**(5): p. 691-8.
28. Campese, V.M., *Neurogenic factors and hypertension in chronic renal failure*. J Nephrol, 1997. **10**(4): p. 184-7.

29. Ye, S., et al., *A limited renal injury may cause a permanent form of neurogenic hypertension*. Am J Hypertens, 1998. **11**(6 Pt 1): p. 723-8.
30. Ye, S., et al., *Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity*. Am J Hypertens, 2002. **15**(8): p. 717-24.
31. Campese, V.M., *Neurogenic factors and hypertension in renal disease*. Kidney Int Suppl, 2000. **75**: p. S2-6.
32. Campese, V.M., E. Kogosov, and M. Koss, *Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat*. Am J Kidney Dis, 1995. **26**(5): p. 861-5.
33. Campese, V.M. and E. Kogosov, *Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure*. Hypertension, 1995. **25**(4 Pt 2): p. 878-82.
34. Mahfoud, F. and M. Bohm, *[Interventional renal sympathetic denervation - a new approach for patients with resistant hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr. **135**(48): p. 2422-5.
35. Calaresu, F.R., J. Ciriello, and G.J. Mogenson, *Identification of pathways mediating cardiovascular responses elicited by stimulation of the septum in the rat*. J Physiol, 1976. **260**(3): p. 515-30.
36. DiBona, G.F. and U.C. Kopp, *Neural control of renal function*. Physiol Rev, 1997. **77**(1): p. 75-197.
37. DiBona, G.F. and S.Y. Jones, *Effect of dietary sodium intake on central angiotensinergic pathways*. Auton Neurosci, 2002. **98**(1-2): p. 17-9.
38. DiBona, G.F., *Neural control of the kidney: past, present, and future*. Hypertension, 2003. **41**(3 Pt 2): p. 621-4.
39. Lu, C.Z., et al., *[Efficacy of catheter-based renal denervation in mongrel neurogenic hypertensive dogs]*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. **40**(1): p. 14-7.
40. Converse, R.L., Jr., et al., *Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure*. N Engl J Med, 1992. **327**(27): p. 1912-8.
41. Hausberg, M., et al., *Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease*. Circulation, 2002. **106**(15): p. 1974-9.
42. Johansson, M., et al., *Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension*. Circulation, 1999. **99**(19): p. 2537-42.
43. Ligtenberg, G., et al., *Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure*. N Engl J Med, 1999. **340**(17): p. 1321-8.

44. Schlaich, M.P., et al., *Renal Denervation in Human Hypertension: Mechanisms, Current Findings, and Future Prospects*. *Curr Hypertens Rep*.
45. Petersson, M., et al., *Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(9): p. 906-13.
46. Krum, H., et al., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. *Lancet*, 2009. **373**(9671): p. 1275-81.
47. Esler, M.D., et al., *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. *Lancet*. **376**(9756): p. 1903-9.
48. Kandzari, D.E., et al., *Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial*. *Clin Cardiol*.
49. Lambert, G.W., et al., *Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications*. *Pharmacol Ther*. **126**(2): p. 159-72.
50. Egan, B.M., *Neurohumoral, hemodynamic and microvascular changes as mechanisms of insulin resistance in hypertension: a provocative but partial picture*. *Int J Obes*, 1991. **15 Suppl 2**: p. 133-9.
51. Jamerson, K.A., et al., *Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm*. *Hypertension*, 1993. **21**(5): p. 618-23.
52. Esler, M., et al., *Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1986. **8 Suppl 5**: p. S39-43.
53. Schlaich, M.P., et al., *Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation*. *Hypertension*, 2004. **43**(2): p. 169-75.
54. Esler, M., G. Jennings, and G. Lambert, *Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension*. *Am J Hypertens*, 1989. **2**(3 Pt 2): p. 140S-146S.
55. Parving, H.H., *Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus*. *J Hypertens Suppl*, 1996. **14**(2): p. S89-93; discussion S93-4.
56. Mahfoud, F., et al., *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. *Circulation*. **123**(18): p. 1940-6.

57. Schlaich, M.P., et al., *Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept*. Hypertension, 2009. **54**(6): p. 1195-201.
58. Straznicky, N.E., et al., *Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals*. J Hypertens. **29**(3): p. 553-64.
59. Nagasu, H., et al., *Renal denervation reduces glomerular injury by suppressing NAD(P)H oxidase activity in Dahl salt-sensitive rats*. Nephrol Dial Transplant. **25**(9): p. 2889-98.
60. Lim, S.S., 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. **380**(9859): p. 2224-60.
61. Meisinger, C., et al., *Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany*. J Hypertens, 2006. **24**(2): p. 293-9.
62. Page, I.H. and G.J. Heuer, *The Effect of Renal Denervation on Patients Suffering from Nephritis*. J Clin Invest, 1935. **14**(4): p. 443-58.
63. Smithwick, R.H. and J.E. Thompson, *Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases*. J Am Med Assoc, 1953. **152**(16): p. 1501-4.
64. Krum, H., et al., *Symplivity I: Does catheter-based renal sympathetic denervation maintain blood pressure reduction in patients with resistant hypertension over the subsequent 12 months? Complete 12-month efficacy and safety results*. American Journal of Cardiology, 2009. **104**(6A): p. Xx-Xx.
65. Law, M.R., J.K. Morris, and N.J. Wald, *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. BMJ, 2009. **338**: p. b1665.
66. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. N Engl J Med, 2005. **353**(5): p. 487-97.
67. Mancia, G., et al., *Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse*. Hypertension, 1987. **9**(2): p. 209-15.
68. Veglio, F., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension*. Clin Exp Hypertens, 2001. **23**(3): p. 203-11.

69. Hermida, R.C., et al., *Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension*. Hypertension, 2005. **46**(4): p. 1053-9.
70. Brown, M.A., M.L. Buddle, and A. Martin, *Is resistant hypertension really resistant?* Am J Hypertens, 2001. **14**(12): p. 1263-9.
71. Siekierka-Harreis, M., L.C. Rump, and O. Vonend, *[Treatment resistant hypertension : Value of a new treatment concept]*. Internist (Berl). **53**(12): p. 1411-9.
72. Mancia, G., et al., *Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice*. J Hypertens, 2004. **22**(12): p. 2387-96.
73. Ukena, C., et al., *Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension*. Int J Cardiol.
74. Cook, S., et al., *High heart rate: a cardiovascular risk factor?* Eur Heart J, 2006. **27**(20): p. 2387-93.
75. Kjekshus, J. and L. Gullestad, *Heart rate as a therapeutic target in heart failure*. European Heart Journal Supplements, 1999. **1**(H): p. H64-H69.
76. Reil, J.C., et al., *Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy*. Clin Res Cardiol. **100**(1): p. 11-9.
77. Lechat, P., et al., *Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)*. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2197-205.
78. Zoccali, C., et al., *Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease*. Circulation, 2002. **105**(11): p. 1354-9.
79. Mahfoud, F., et al., *Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension*. Hypertension. **60**(2): p. 419-24.
80. Goldsmith, S.R., *Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure*. Curr Heart Fail Rep, 2004. **1**(2): p. 45-50.
81. Prosnitz, E.H. and G.F. DiBona, *Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption*. Am J Physiol, 1978. **235**(6): p. F557-63.
82. Brandt, M.C., et al., *Renal Sympathetic Denervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **59**(10): p. 901-909.

83. Goetze, J.P., et al., *Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia*. FASEB J, 2003. **17**(9): p. 1105-7.
84. Julius, S., et al., *The Hemodynamic Link between Insulin Resistance and Hypertension*. Journal of Hypertension, 1991. **9**(11): p. 983-986.
85. Koistinen, H.A. and J.R. Zierath, *Regulation of glucose transport in human skeletal muscle*. Annals of Medicine, 2002. **34**(6): p. 410-418.
86. Bertog, S.C., P.A. Sobotka, and H. Sievert, *Renal Denervation for Hypertension*. Jacc-Cardiovascular Interventions, 2012. **5**(3): p. 249-258.
87. Nestel, P.J., *Optimising plasma lipids: public intervention versus high risk management*. Aust N Z J Med, 1992. **22**(5 Suppl): p. 566-9.
88. Fogli-Cawley, J.J., et al., *The 2005 Dietary Guidelines for Americans and risk of the metabolic syndrome*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(4): p. 1193-201.
89. Grassi, G., S. Bertoli, and G. Seravalle, *Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease*. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2012. **21**(1): p. 46-51.
90. Vonend, O., et al., *Secondary rise in blood pressure after renal denervation*. Lancet. **380**(9843): p. 778.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Lars C. Rump , Leiter des Instituts für Nephrologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf , bedanken, der mit die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. Oliver Vonend für die Themastellung, die Einrichtung meiner Arbeitsecke, sein unermüdliches Engagement, reichlich aufbauende Worte, die vielfältige Hilfestellung in allen fachlichen und technischen Fragen und viel Geduld. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens und der zuverlässigen Kontaktaufnahme zu jederzeit trotz großer örtlicher Distanz sind einen besonderen Dank wert.

Außerdem möchte ich mich bei dem Studienzentrum bedanken, Frau Dr. Claudia Schmidt und Frau Hildrun Schwarz für ihre stetige Hilfsbereitschaft, Mitarbeit, konstruktiver Kritik und vielen Ideen. Ihr habt mir immer wieder den nötigen Schwung gegeben und mit euch hat es immer Spaß gemacht zusammenzuarbeiten.

Meinem lieben Ehemann Krisztian bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet. Er hat die Zeiten meiner überstrapazierten Nerven geduldet, mich stets aufgebaut und immer wieder die nötige Motivation gegeben, die Arbeit weiter zu schreiben. Ohne ihn gäbe es diese Arbeit nicht. Er hat mich immer bestärkt, wenn ich an mir gezweifelt habe und auch fachlich hat er mich unterstützt.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Nur durch ihre Unterstützung ist es mir möglich gewesen, das Studium mit Kindern fortzusetzen. Meine Mutter war trotz schwerer Erkrankung immer eine Hilfe. In den vielen Stunden, in denen ihr mir Tibor abgenommen habt, ist auch diese Arbeit gewachsen.

Auch meinem Sohn Tibor Eliot gebührt der Dank, da er es durch sein liebes und freundliches Gemüt mir ermöglicht hat, genug Zeit in diese Arbeit zu investieren. Ebenfalls danke ich meiner Tochter Emma Charlotte für ihre Unkompliziertheit, die mir die reguläre Beendigung meines Studiums möglich machte.

Meiner Oma danke ich für viele Stunden unbezahlbarer Telefonseelsorge und die reichlich aufbauenden und unterstützenden Worte.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

10.01.2014, Christiane Maria Látó