

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

**Einfluss von Inflammation und Salzsensitivität auf
das Ergebnis der renalen Nervenablation bei
therapierefraktärer Hypertonie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Ole Martin

2018

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Stegbauer

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Amin Polzin

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Vonend O, Martin O, Rump LC, Kroepil P, Stegbauer J (2018): Erythrocyte Salt Sedimentation Assay Does Not Predict Response to Renal Denervation. *Frontiers in Medicine*, 5:51. doi: 10.3389/fmed.2018.00051

Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie gilt als eine der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen und stellt aufgrund ihrer hohen Prävalenz eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. In den letzten Jahren wurde die renale Denervation (RDN) als interventionelle Therapie bei therapierefraktären Hypertonikern, die trotz maximaler medikamentöser Therapie keine zufriedenstellende Blutdruckeinstellung erreicht haben, wiederentdeckt. Mehrere Studien haben eine teils deutliche Blutdruckreduktion gezeigt, jedoch haben nicht alle Patienten von der RDN profitiert (ca. 60- 70%). Die Einflussfaktoren auf das Ergebnis der RDN sind derzeit noch unklar. Ziel der vorliegenden Arbeit ist zu untersuchen, welche Blut- und Patientenparameter einen Einfluss auf das Ergebnis der RDN nehmen und welche Rolle dabei die Salzsensitivität und die Inflammation spielen könnten.

Insgesamt wurden 88 Patienten im Rahmen des *German Renal Denervation Registers* (GREAT) sowie eines internen Registers nach strengen Kriterien selektiert und mit dem Radiofrequenz-Ablationskathetersystem der Firma Ardian/ Medtronic Inc. denerviert. Die retrospektive Datenanalyse zeigt einen Responder-Anteil von 64,7%, diese hatten einen mittleren Blutdruckabfall von -28.4 ± 17.4 mmHg ($p < 0.001$) nach sechs Monaten im ambulant gemessenen systolischen Blutdruck (SBP) und -11.8 ± 18.1 mmHg ($p < 0.001$) im Langzeit-SBP. Auch bis 24 Monate nach RDN konnte eine signifikante Blutdruckreduktion nachgewiesen werden (ambulanter SBP: -26.8 ± 28.2 mmHg, $p < 0.001$). Die gemessenen Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) sind bei den Respondern nach sechs Monaten signifikant erniedrigt (CRP: -1259 ± 1683 ng/ml, $p < 0.01$; IL-6: -0.64 ± 1.1 pg/ml, $p < 0.05$). Einen Einfluss der mittels dem Salzbluttest prospektiv gemessenen Salzsensitivität auf das Ergebnis der RDN konnte nicht nachgewiesen werden (Salz-sensitiv 171.7 ± 14.7 mmHg; Salz-resistent: 167.5 ± 16.6 mmHg; $p = 0.5$). Ebenso gab es keine signifikanten Auswirkungen der RDN auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel, auf die Nierenfunktion und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS).

Die Ergebnisse dieser und weiterer großer Studien belegen, dass die RDN in etwa zwei Drittel der Fälle zu einer signifikanten Blutdruckreduktion ohne relevante Langzeitschäden führt, sofern die Patienten streng selektiert worden sind (hoher Blutdruck, stabile Medikation mit mehreren Antihypertensiva-Klassen, Ausschluss sekundärer Hypertonieformen) und die Intervention in erfahrenen Zentren durchgeführt wurde. Es ist weiterhin unklar, warum ein Drittel der Patienten nicht von dem Verfahren profitiert. Ein Einfluss der Salzsensitivität konnte nicht nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass durch die erfolgte Blutdruckreduktion auch die Inflammationsmarker reduziert werden. Inwiefern die Inflammation einen Einfluss auf die Hypertonie beim Menschen hat ist derzeit noch nicht klar und wird in weiteren Studien untersucht.

Summary

Arterial hypertension is considered to be one of the most important risk factors for cardiovascular disease and it is a challenge for the treating physicians because of its high prevalence. In recent years, renal denervation (RDN) has been used as an interventional therapy in treatment-refractory hypertensive patients, despite maximum drug therapy have not reached a satisfactory blood pressure setting. Several studies have shown a clear reduction in blood pressure, but not all patients have benefited from the RDN (about 60 to 70%). The influencing factors on the result of the RDN are still not clear. The objective of this research is to investigate different parameters that influence the result of RDN and the role of salt sensitivity and inflammation on the outcome.

A total of 88 patients were selected within the framework of the *German Renal Denervation Register* (GREAT) as well as an internal register according to strict criteria and were denerved with the radiofrequency ablation catheter system of Ardian / Medtronic Inc. The retrospective data analysis showed a responder fraction of 64.7%, which had a mean blood pressure drop of -28.4 ± 17.4 mmHg ($p < 0.001$) after six months in outpatient measured systolic blood pressure (SBP) and -11.8 ± 18.1 mmHg ($p < 0.001$) in long-term SBP. A significant reduction in blood pressure was also observed up to 24 months after RDN (outpatient SBP: -26.8 ± 28.2 mmHg, $p < 0.001$). The measured inflammatory parameters C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) are significantly reduced in the responders after six months (CRP: -1259 ± 1683 ng / ml, $p < 0.01$, IL-6: -0.64 ± 1.1 pg / ml, $p < 0.05$). The effect of the salt sensitivity on the result of the RDN, which was measured prospectively by the salt blood test, could not be detected (salt-sensitive 171.7 ± 14.7 mmHg, salt-resistant: 167.5 ± 16.6 mmHg; $p = 0.5$). Similarly, there was no significant effect of RDN on glucose and lipid metabolism, on renal function and on obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

The results of these and other large studies show that the RDN leads to a significant reduction in blood pressure without relevant long-term effects in approximately two-thirds of patients, provided that the patients have been strictly selected (high blood pressure, stable medication with several classes of antihypertensives, exclusion of secondary hypertension) and the intervention was carried out in experienced centers. It is still unclear why one third of patients do not benefit from the procedure. An influence of salt sensitivity could not be detected. It could be shown that the reduction of blood pressure also reduces the inflammation markers. The influence of inflammation on hypertension is currently unknown and is being investigated in further studies.

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter	KCl	Kaliumchlorid
24-h BP	Langzeitblutdruck	Kg	Kilogramm
A.	Arterie	LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>	M	Meter
ARQ	Aldosterin-Renin-Quotient	Mg	Milligramm
AT1	Angiotensin 1	MgCl₂	Magnesiumchlorid
BMI	<i>body-mass index</i>	ml	Milliliter
CaCl₂	Calciumchlorid	mm	Millimeter
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>	mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
CRP	C-reaktives Protein	mmol	Millimol
CT	Computertomografie	Mon	Monate
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie	MRI	Magnetresonanz-Bildgebung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	NaCl	Natrium-Chlorid
eGFR	<i>estimated GFR</i>	NAPDH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>	Nm	Nanometer
ENaC	epithelialen Natriumkanälen	NR	<i>non-Responder</i>
ESH	European Society of Hypertension	NT-pro-BNP	n-terminales Propeptid B-natriuretisches Peptid
ESC	European Society of Cardiology	OfficeBP	ambulant gemessener Blutdruck
ESS	erythrozytäre Salzsensitivität	OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	R	<i>responder</i>
GREAT	<i>German Renal Denervation Registry</i>	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin C	RDN	renale Denervation
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>	RFA	Radiofrequenzablation
Hepes	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure	RI	<i>resistance index</i>
HOMA	<i>homeostasis model assessment</i>	Rpm	<i>rounds per minute</i>
HTN	Hypertonie	SBP	systolischer Blutdruck
i.v.	intravenös	SBT	Salzbluttest
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator	SR	Salz-resistent
iE	Internationale Einheiten	SS	Salz-sensitiv
IL-10	Interleukin-10	TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
IL-6	Interleukin-6		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	arterielle Hypertonie	1
1.1.1	Therapierefraktäre Hypertonie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese der Hypertonie.....	2
1.2	Die nervale Versorgung der Niere	4
1.2.1	Efferente Nierennerven	5
1.2.2	Afferente Nierennerven	6
1.2.3	Die Bedeutung der afferenten Nervenfasern	6
1.3	Renale Denervation.....	7
1.3.1	Übersicht der Methoden zur renalen Denervation	8
1.3.2	Ein erster Fallbericht zur renalen Denervation mittels RFA	9
1.3.3	Symlicity HTN-1- und HTN-2-Studie	9
1.3.4	Symlicity HTN-3-Studie	10
1.3.5	Weitere Effekte der renalen Denervation	11
1.4	Hypertonie und Inflammation	12
1.5	Salzsensitivität.....	13
1.5.1	Salzsensitivität und das sympathische Nervensystem.....	13
1.5.2	Salzrestriktion und ihr Einfluss auf den Blutdruck	14
1.6	Ziele der Arbeit	15
2	Material und Methoden.....	16
2.1	Patientenauswahl	16
2.2	Studienablauf.....	16
2.2.1	Screening	16
2.2.2	Einschlusskriterien (GREAT-Register).....	17
2.2.3	Ausschlusskriterien (GREAT-Register).....	17
2.2.4	Baseline-Visite	18
2.2.5	Nachuntersuchungen	19
2.2.6	Statistische Analyse	19
2.3	Eingriffsprotokoll renale Denervation	19
2.4	Salzbluttest	21
2.4.1	Testprinzip	21
2.4.2	Testdurchführung	22
2.5	Indiana University Inpatient Protocol.....	23
2.5.1	Testprinzip	23
2.5.2	Testdurchführung	24
2.6	Entzündungsparameter	25
2.6.1	Quantikine® Human CRP / TNF- α / IL-6 Immuniassays.....	25
2.6.2	Testprinzip	26

2.6.3	Testdurchführung	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Patientencharakteristika	27
3.2	Blutdruck.....	29
3.2.1	Veränderung des systolischen OfficeBP bei Respondern vs. Non-Respondern	29
3.2.2	Veränderung des diastolischen OfficeBP bei Respondern vs. Non-Respondern	30
3.2.3	Veränderung des mittleren systolischen Langzeit-Blutdrucks bei Respondern vs. Non-Respondern	31
3.2.4	Veränderung des mittleren diastolischen Langzeit-Blutdrucks bei Respondern vs. Non-Respondern	32
3.2.5	Veränderung des systolischen OfficeBP bei Patienten mit einem systolischen Baseline-Blutdruck über bzw. unter 160 mmHg	33
3.2.6	Veränderung des systolischen OfficeBP bei einem Patientenalter über bzw. unter 65 Jahren.....	34
3.2.7	Auswirkungen der RDN auf die renale Hämodynamik.....	35
3.3	Blutwerte.....	36
3.3.1	Einfluss der RDN auf die Nierenfunktionsparameter	36
3.3.2	Einfluss der RDN auf den Metanephrin- und Normetanephrin-Spiegel	38
3.3.3	Effekte der RDN auf weitere Blutwerte.....	39
3.4	Auswirkungen der RDN auf die eingenommenen Antihypertensiva	41
3.5	Einfluss des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auf die RDN	42
3.6	Entzündungsparameter	43
3.6.1	Einfluss der RDN auf das C-reaktive Protein	44
3.6.2	Einfluss der RDN auf Interleukin-6.....	45
3.6.3	Einfluss der RDN auf den Tumornekrosefaktor alpha.....	46
3.7	Salzsensitivität.....	47
3.7.1	Einfluss der Salzsensitivität auf die RDN	48
3.7.2	Einfluss der Salzsensitivität auf weitere Parameter nach RDN	50
3.7.3	Vergleich des Salzbluttestes mit dem Indiana University Inpatient Protocol	51
4	Diskussion	52
4.1	Einfluss der renalen Denervation auf den Blutdruck.....	53
4.2	Einfluss der renalen Denervation auf die Nierenfunktion.....	56
4.3	Einfluss der renalen Denervation auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel.....	57
4.4	Einfluss der renalen Denervation auf OSAS und Medikamenteneinnahme	58
4.5	Einfluss der renalen Denervation auf die Entzündungsparameter.....	59
4.6	Einfluss der Salzsensitivität auf die renale Denervation	61
4.7	Schlussfolgerungen	63
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	66
6	Anhang	74

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) wird die arterielle Hypertonie als systolischer Blutdruck über 140 mmHg und/ oder ein diastolischer Blutdruck über 90 mmHg definiert (1). Weltweit sind etwa 25% der erwachsenen Bevölkerung an der arteriellen Hypertonie erkrankt, Prognosen zufolge werden 2025 etwa 1,5 Milliarden Menschen betroffen sein (2). Die arterielle Hypertonie ist der weltweit häufigste Risikofaktor für Morbidität und Mortalität (3) und gilt dabei als herausragender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall) und terminales Nierenversagen (4).

1.1.1 Therapierefraktäre Hypertonie

Patienten mit einer therapierefraktären Hypertonie haben im Vergleich zu kontrollierbaren Hypertonikern ein höheres Risiko für kardiale, vaskuläre und renale Organschäden (5). Beispielsweise konnte Law et al. in einer großen Metaanalyse zeigen, dass die systolische Blutdruckreduktion um 30 mmHg die Schlaganfallrate um 60-75% und das Risiko eines Herzinfarktes oder plötzlichen Herztods um 50-65% senken kann (6).

Therapierefraktäre Hypertoniker werden definiert als Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mehr als drei Antihypertensiva in der maximal tolerierbaren Dosierung einnehmen (Spironolacton nicht obligat) und trotzdem oberhalb des Zielblutdrucks (unter 140mmHg systolisch) eingestellt sind (7). Etwa 5- 15% aller Hypertoniker werden als therapierefraktär eingestuft. Diese Patientengruppe ist einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt (4, 5).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der Hypertonie

Die Ursachen für die Entstehung der Hypertonie sind vielfältig. Nur in 5-10 % der Fälle kann ein Auslöser gefunden werden, hier spricht man von einer sekundären Hypertonie (8). Diese kann durch die gezielte Therapie des Auslösers meist behoben werden. Zu den wichtigsten Auslösern zählen Nierenerkrankungen (meist Glomerulonephritiden), endokrinologische Störungen (Conn-Syndrom, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom), vaskuläre Ursachen (Nierenarterienstenose, Aortenisthmusstenose) und das Schlafapnoe-Syndrom. Weitere potentiell reversible Ursachen sind Schwangerschaft oder Stress. Gerade bei jungen Patienten ist eine ausführliche Diagnostik aufgrund der potentiellen Heilung erforderlich (7).

Für die deutlich häufigere primäre oder auch essentielle Hypertonie lässt sich kein Auslöser finden. Risikofaktoren sind neben hohem Alter, chronischen Nierenerkrankungen, Adipositas, hohem Salzkonsum, Diabetes mellitus linksventrikuläre Hypertrophie und weibliches Geschlecht auch genetische Komponenten (9, 10). Häufig zeigen die Patienten eine Kombination aus diesen Risikofaktoren. Da diese Form der Hypertonie meist keine akute Symptomatik zeigt und die Patienten lange beschwerdefrei bleiben, werden die durch die Hypertonie bedingten Endorganschäden meist erst in einem späten, schwer therapierbaren Stadium diagnostiziert.

Die Pathogenese der Hypertonie ist multifaktoriell (Abb. 1): die wichtigsten Faktoren stellen neben der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die Volumenexpansion aufgrund der Natriumretention und die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems dar (7). Eine Stimulation des Sympathikus führt zu einer Renin-Freisetzung und somit zu einer RAAS-Aktivierung. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Natriumrückresorption und über Angiotensin II zu einer Vasokonstriktion mit vermindertem renalen Blutfluss sowie Erhöhung des peripheren Widerstands (11).

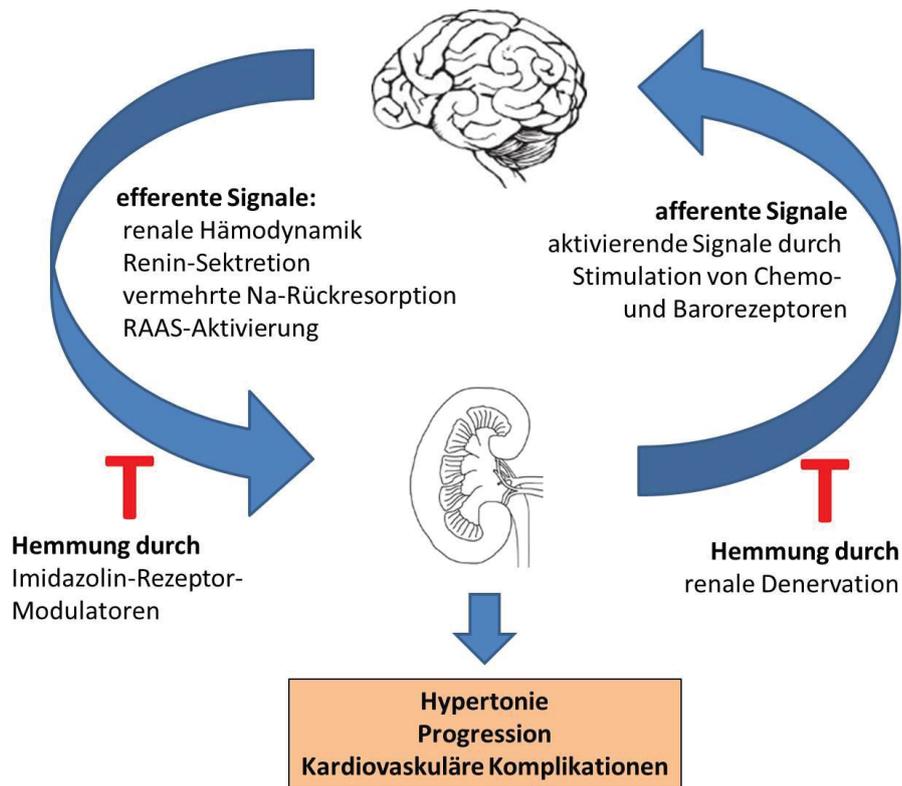


Abb. 1: Wechselwirkung zwischen Sympathikus und Niere
modifiziert nach (12). RAAS=Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Die Langzeitfolgen der arteriellen Hypertonie werden durch Endorganschäden aufgrund der erhöhten hämodynamischen Belastung verursacht. Durch Schäden an den Gefäßen kommt es zur fortschreitenden Entwicklung der Arteriosklerose mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. Etwa 40% der Todesfälle in Deutschland werden durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Schlaganfall und arterielle Verschlusskrankheit verursacht (13). Weitere Endorganschäden sind die hypertensive Retinopathie sowie die hypertensive Nephropathie.

1.2 Die nervale Versorgung der Niere

Die Niere wird von sympathischen Efferenzen und sensorischen Afferenzen innerviert. So werden über das sympathische Nervensystem wichtige renale Funktionen für die Blutdruckregulation wie Volumenhaushalt, Reninausschüttung und Natriumhomeostase gesteuert. Eine gesteigerte Sympathikusaktivität konnte nicht nur bei der essentiellen Hypertonie (14), sondern auch bei anderen Hypertonieformen nachgewiesen werden: Präeklampsie (15), Borderline- und Weißkittelhypertonie (16) sowie der resistenten Hypertonie (17).

Die Nierennerven befinden sich in der Adventitia der Nierenarterie (Abb. 2). Sie umspannen netzartig die Nierenarterien und sind dabei zirkulär relativ gleichmäßig verteilt. Jedoch zeigt sich, dass die Nervenfasern in den proximalen Abschnitten der Nierenarterien weiter vom Lumen entfernt sind und sich im distalen Anteil nach luminal anordnen (Abb. 3). Auch ist die Anzahl der Nervenfasern proximal deutlich höher als distal (18).

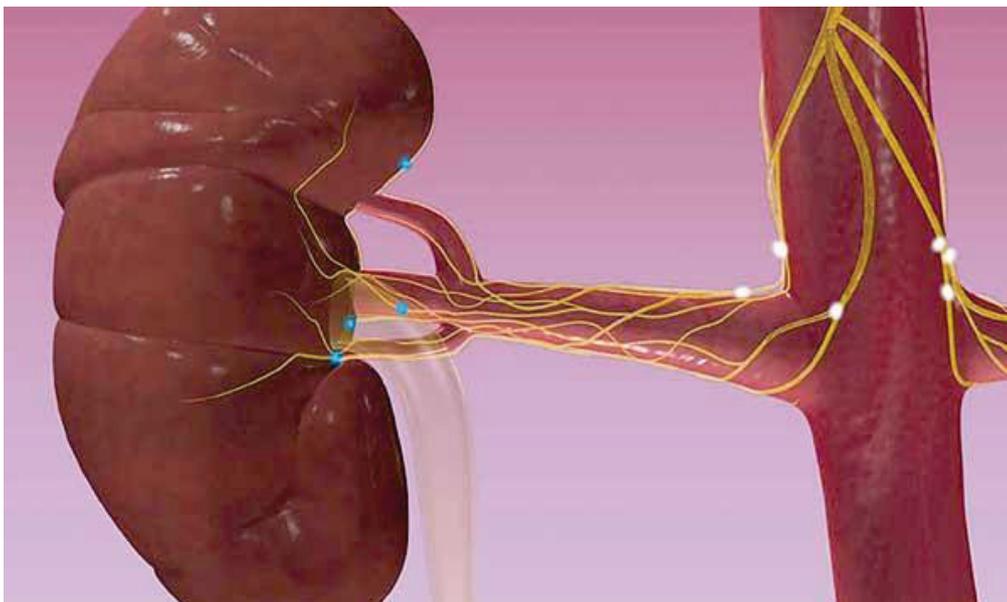


Abb. 2: Schematische Darstellung der Nierennerven.

Die Nervenfasern, gelb dargestellt, befinden sich zirkulär in der Adventitia der Nierenarterien und können dort mittels gängigen Kathetersystemen ablatiert werden. Aus (19)

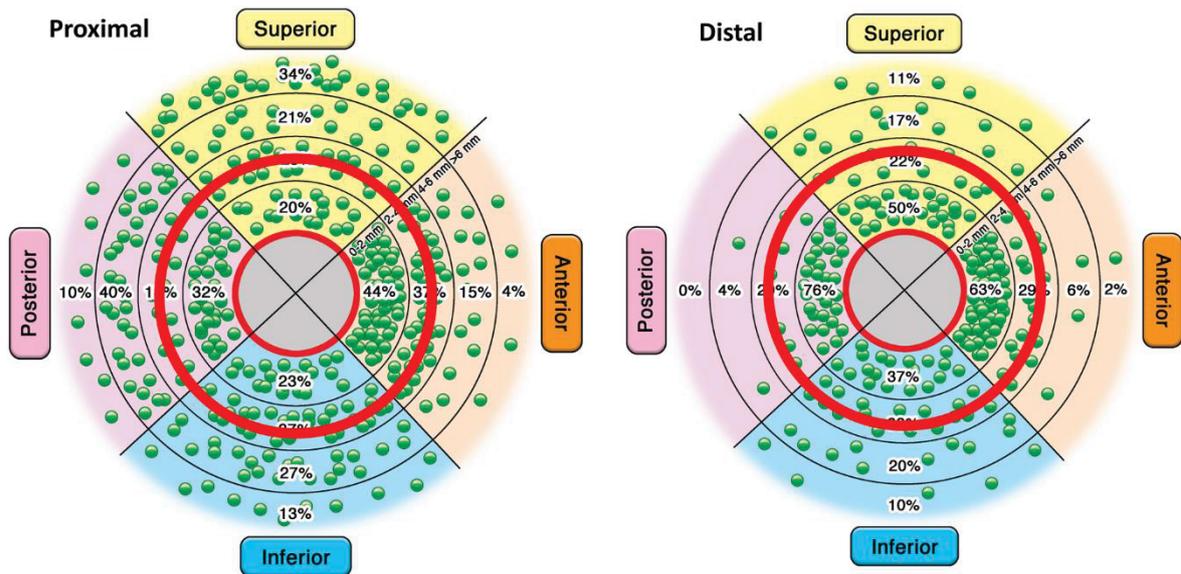


Abb. 3: Verteilung der Nerven in der Nierenarterienwand.

Ansicht einer Nierenarterie im Querschnitt. Verteilung der Nerven in der Nierenarterie geschichtet nach der Gesamtzahl (jeder grüne Punkt repräsentiert zehn Nerven), relative Zahl als Prozentzahl pro Segment und Abstand vom Lumen. Der rote Ring stellt die durchschnittliche Ablationstiefe (ca. 3 mm) der derzeit verfügbaren RFA-Systeme dar. Aus (18).

1.2.1 Efferente Nierennerven

Die efferenten sympathischen Nervenfasern entspringen den ipsi- und kontralateralen Grenzstrangganglien T13-L1 sowie dem Ganglion coeliacum und Ganglion mesentericum superius. Sie ziehen netzartig in der Adventitia der A. renalis bis zum Nierenhilus, um sich dort aufzuteilen und den Gefäßen folgend in die kortikalen und juxtaglomerulären Bereiche der Niere zu ziehen (20). Dort versorgen die sympathischen Nervenfasern die Gefäße, die Tubuli und den juxtaglomerulären Apparat (21).

Die Folgen der Sympathikusaktivierung in der Niere lassen sich wie folgt beschreiben (Abb. 4): über α_{1B} - und β_1 - Adrenorezeptoren in den Nierentubuli wird die Natrium-ausscheidung gehemmt, was zu einer Volumenretention führt (22). Über α_1 - und α_2 - Adrenorezeptoren kommt es zu einer Vasokonstriktion in den Nierengefäßen und somit zu einem verminderten renalen Blutfluss. Zusätzlich wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) stimuliert, bedingt durch eine Reninfreisetzung vermittelt durch β_1 - Adrenorezeptoren in den juxtaglomerulären Zellen (23).

Effekte einer gesteigerten renalen Sympathikusaktivität

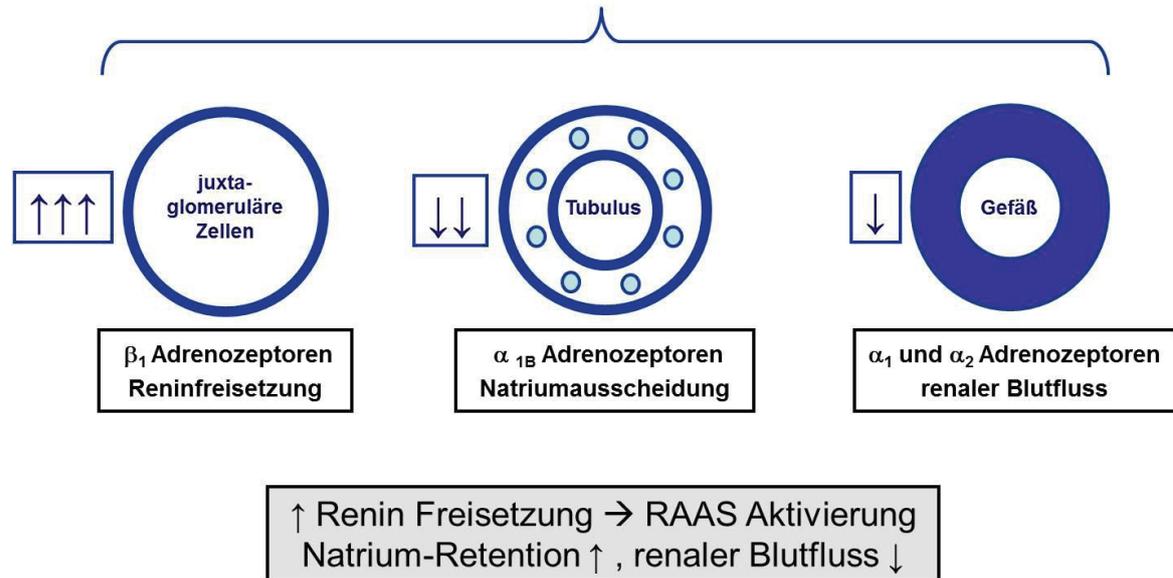


Abb. 4: Effekte einer gesteigerten renalen Sympathikusaktivität
(modifiziert nach (24)). RAAS=Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

1.2.2 Afferente Nierennerven

Über die afferenten sensorischen Nerven werden Signale der Niere zu sympathischen Regionen des zentralen Nervensystems gesendet. Die afferenten Nervenfasern zeigen eine leicht seitenunterschiedliche Segmentverteilung der Spinalganglien für die rechte (T6 – L2) und linke Niere (T8 – L4) (20). Sie werden zum Beispiel durch renale Ischämie, Erhöhung der Adenosinkonzentration über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, oxidativen Stress und andere Triggerfaktoren aktiviert (25).

1.2.3 Die Bedeutung der afferenten Nervenfasern

Die afferenten Nervenfasern beeinflussen über den Hypothalamus posterior sympathische Funktionen der Niere, können dabei jedoch auch andere kardiovaskulär relevante Funktionen des Körpers modulieren (26). Calaresu et al. konnten an Ratten zeigen, dass es durch eine elektrische Stimulation dieser Hirnzentren zu einem Blutdruckanstieg und einer Vasokonstriktion der glatten Muskulatur im Mesenterialbereich kommt (27).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Denervierung der afferenten Fasern die oben beschriebenen Effekte mildern bzw. komplett verhindern (28). Campese et al. führte an Ratten eine 5/6-Nephrektomie durch, dadurch entwickelten sie eine Hypertonie. Anschließend wurden die afferenten Nervenfasern der Niere am Eintritt in die spinalen Hinterhörner entfernt, dies führte zu einer deutlichen Blutdruckreduktion in den betroffenen Ratten (26). Lu et al. konnten an hypertensiven Hunden zeigen, die durch perkutane katheterbasierte Radiofrequenzablation denerviert wurden, dass sich sowohl der Blutdruck als auch die Blutwertkonzentrationen von Renin, Angiotensin II und Aldosteron signifikant reduziert hatten (29). In der Vergleichsgruppe mit scheindenervierten hypertensiven Hunden zeigte sich keine Veränderung der Blutdruck- und Blutwerte. Auch nephrektomierte Dialysepatienten zeigen eine reduzierte Sympathikusaktivität im Vergleich zu Dialysepatienten, bei denen die Eigennieren noch erhalten sind (30). Die beschriebene Bedeutung der renalen Nervenfasern auf den Blutdruck zeigt sich auch in der medikamentösen Therapie der Hypertonie mit ACE-Hemmern: diese führen bei chronisch nierenerkrankten Patienten neben der Blutdrucksenkung auch zu einer Senkung der sympathischen Hyperaktivität (31).

1.3 Renale Denervation

Aufgrund der bereits dargelegten Kenntnisse zu der Bedeutung der Nierennerven für den Blutdruck sowie den Ergebnissen der Denervation in Tiermodellen könnte die renale Denervation auch für die Blutdrucktherapie beim Menschen eine wichtige Rolle einnehmen.

Durch die eingeschränkten medikamentösen Alternativen galt bis in die 1950er Jahre die operative subdiaphragmatische Splanchniektomie als Ultima Ratio zur Behandlung einer schweren Hypertonie (32). Zwar konnte durch den Eingriff der Blutdruck in der Regel deutlich gesenkt werden, allerdings kam es häufig zu postoperativen Komplikationen, wie orthostatische Hypotension mit Synkopen, erektile Dysfunktion, Inkontinenz und gastrointestinale Nebenwirkungen (33). Von den 1266 behandelten Patienten starben ca. 19 % an den Folgen der Behandlung (34). Aufgrund dieser hohen Mortalität und durch die Entwicklung gut verträglicher Antihypertensiva wurde in der Folgezeit Abstand von operativen Verfahren in der Hypertonie-Therapie genommen. Erst seit etwa zehn Jahren wird die renale Denervation als minimal-invasive Methode wieder vermehrt angewendet.

1.3.1 Übersicht der Methoden zur renalen Denervation

Aktuell gibt es eine Vielzahl verschiedener Methoden von unterschiedlichen Herstellern der Systeme zur renalen Denervation (Abb. 5). Das gängigste Verfahren ist derzeit die katheterbasierte Radiofrequenzablation (RFA), hierzu gibt es die bislang meisten Erfahrungen sowie mehrere verschiedenen Einzel- und Multielektrodensysteme unterschiedlicher Hersteller (35-37). Auch der endovaskuläre Ultraschall als Denervationsmethode wurde bereits anhand größerer Patientenstudien untersucht (38). Weitere Methoden wie perkutane und transarterielle Guanethidin- und Vincristin-Applikationen sowie die perkutane Ethanol-Gabe sind derzeit nur in Einzelfällen benutzt worden und bislang meist nur in Tierversuchen erprobt (39-41). Nicht-invasive Verfahren, wie der MRT-gesteuerte hochintensive Ultraschall (HIFUS), sind bislang nur in Tiermodellen zur Anwendung gekommen (42).

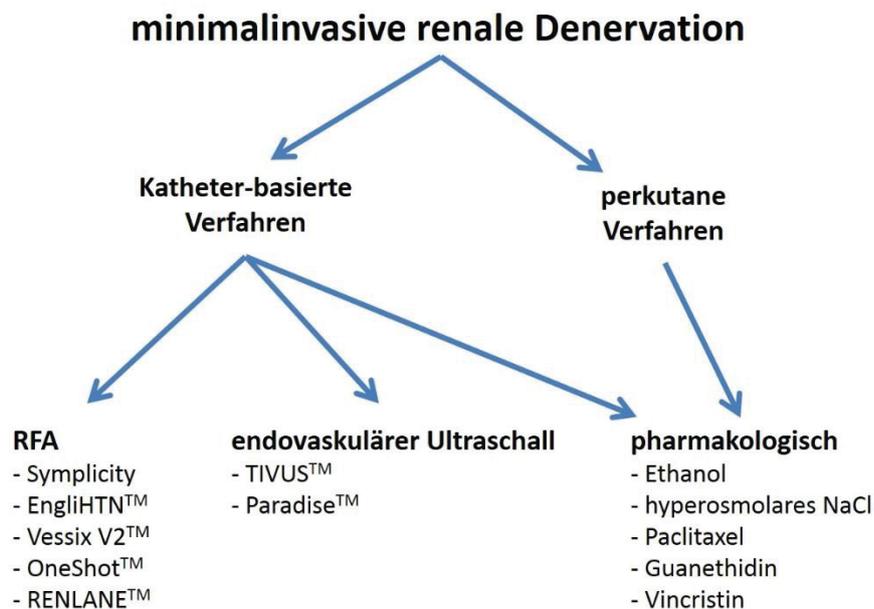


Abb. 5: Übersicht der verschiedenen Methoden der minimalinvasiven renalen Denervation. Symplicity der Firma Ardian/ Medtronic Inc. (Minnesota, USA), EngliHTN™ der Firma St. Jude Medical (Minnesota, USA), Vessix V2™ der Firma Boston Scientific Corp. (Massachusetts, USA), OneShot™ der Firma Covidien/ Medtronic Inc. (Minnesota, USA), RENLANE™ der Firma Cordis Corporation (Kalifornien, USA), TIVUS™ der Firma Cardiosonic Ltd (Tel Aviv, Israel), Paradise™ der Firma Recor Medical (Kalifornien, USA). NaCl = Natriumchlorid.

Da in Düsseldorf ausschließlich die Denervation mittels RFA durchgeführt wurde, wird sich im Folgenden nur auf dieses Verfahren konzentriert und die großen verfügbaren Studien ausführlicher vorgestellt.

1.3.2 Ein erster Fallbericht zur renalen Denervation mittels RFA

Schlaich et al. demonstrierte 2009 in einem Fallbericht anhand einem der ersten minimalinvasiv-denervierten Patienten das erfolgsversprechende Konzept der renalen Denervation mittels Radiofrequenzablation (RFA). Ein 59-jähriger multimorbider Patient mit einem Blutdruck von 161/107 mmHg, trotz 7-facher antihypertensiver Therapie, wurde ablatiert. Das Ergebnis war überwältigend: neben einer Blutdruckreduktion auf 141/90 mmHg nach einem Monat und 127/81 mmHg nach 12 Monaten konnte eine verringerte Renin-Aktivität, geringere Normetanephrin-Blutspiegel und ein erhöhter renaler Blutfluss erreicht werden. Außerdem zeigte sich mikroneurografisch eine signifikante Reduktion der Sympathikus-Aktivität in der Niere von 56 Ausschlägen pro Minute auf 19 nach 12 Monaten (43).

Um die Wirksamkeit sowie die Komplikationen der renalen Denervation in großen Kollektiven zu untersuchen, wurden anschließend diverse größere Patientenstudien erstellt, die im Folgenden dargestellt werden.

Neben den unten genannten bekanntesten Studien gibt es zahlreiche weitere größere und kleinere Studien und Register.

1.3.3 Symplicity HTN-1- und HTN-2-Studie

Die erste publizierte multizentrische proof-of-concept Studie Symplicity HTN-1 mit 45 Patienten zeigte eine signifikante systolische Blutdruckreduktion von 22 mmHg 6 Monate nach Denervation (44). Die darauffolgende randomisierte, kontrollierte Symplicity HTN-2 Studie teilte 52 Patienten in die Denervations- und 54 Patienten in die Kontrollgruppe ein. Die durchschnittliche systolische Blutdruckreduktion 6 Monate nach Denervation betrug 32 mmHg; in der Kontrollgruppe gab es keine signifikante Blutdruckänderung (45). Nachdem die Kontrollgruppe nach 6 Monaten ebenfalls denerviert wurde, zeigte sich ein signifikanter systolischer Blutdruckabfall von 23 mmHg analog zu den bereits denervierten Patienten (46). Im Dreijahresverlauf zeigte sich im Mittel über alle Patienten eine systolische Blutdruckreduktion von 33 mmHg (47).

Schwächen der o.g. Studien sind das relativ kleine Patientenkollektiv und die fehlende Verblindung. Außerdem gab es im Studienprotokoll keine verbindlichen Vorgaben zur Medikation, sodass diese einen großen Effekt auf das Ergebnis gehabt haben könnte.

1.3.4 Symplicity HTN-3-Studie

Um den bis dato gezeigten Erfolg der renalen Denervation in einer Blindstudie zur überprüfen, wurden in die multizentrische, randomisierte und kontrollierte Blindstudie Symplicity HTN-3 535 Patienten eingeschlossen. Dabei zeigte sich überraschenderweise nach 6 Monaten sowohl in der Denervationsgruppe, als auch in der Kontrollgruppe eine signifikante Blutdruckreduktion um jeweils 11 mmHg; es gab also keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (48). Somit musste die weitreichende Indikationsstellung der renalen Denervation infrage gestellt werden.

Allerdings hatte die Symplicity HTN-3-Studie einige methodische und prozedurale Fehler, sodass laut Mahfoud et. al „aktuell eine relevante blutdrucksenkende Wirkung der renalen Denervation weder zweifelsfrei nachgewiesen ist, noch mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann“ (49). Kandzari et al. haben die Daten der HTN-3-Studie neu ausgewertet und sind dabei auf einige Unstimmigkeiten gestoßen (50).

Einer der wichtigsten Faktoren scheinen die prozeduralen Mängel zu sein. Die blutdrucksenkende Wirkung korreliert mit der Anzahl der Denervationspunkte an den Arterienwänden: am besten war die Wirkung, wenn sieben oder mehr Punkte pro Nierenarterie behandelt wurden. Einige Patienten hatten jedoch die empfohlenen vier bis sechs Ablationspunkte pro Nierenarterie nicht erhalten. Bei zwei Patienten wurde sogar nur an einem Punkt pro Arterie abladiert. Außerdem korreliert die Wirkung mit der Anzahl der abladierten Quadranten der Nierenarterie (anterior, inferior, posterior und superior). Bei 74% der Patienten wurden nicht alle vier Quadranten der Nierenarterie erfasst. Da die Nierennerven zirkulär relativ gleichmäßig in der Nierenarterie verteilt sind (Abb. 3), ist ein schlechteres Ablationsergebnis bei unzureichender Erfassung aller Quadranten offensichtlich. Auch die geringe Erfahrung der behandelnden Zentren scheint einen wichtigen Einfluss auf das Ergebnis der Blutdrucksenkung zu haben. Die Denervationen wurden von 111 Ärzten durchgeführt, dabei führte etwa ein Drittel nur eine einzige Behandlung durch. Ca. ein Fünftel der Interventionalisten führten fünf und mehr Denervationen durch. Somit muss die technische Qualität der erfolgten Denervation aufgrund der geringen Erfahrungen der meisten Operateure kritisch hinterfragt werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Abweichung der medikamentösen Therapie vom Studienprotokoll. Geplant war, dass die Medikation der Patienten vor Ablation optimal eingestellt werden und diese Therapie sechs Monate nicht verändert werden sollte. Jedoch wurde bei 39 % der Patienten die Medikation geändert, da sich die vorgeschlagene Therapie als nicht verträglich erwies.

Ein erstaunliches Ergebnis der retrospektiven Analyse stellte die bessere Wirkung der Scheinbehandlung bei Patienten afroamerikanischer Herkunft dar. Es wird vermutet, dass dies aufgrund der geringeren Compliance mit dem Medikamentenplan und der häufigeren Verordnung von Vasodilatoren in dieser Gruppe zusammenhängt. Im Umkehrschluss haben nicht-afroamerikanische Patienten eine deutlich bessere Blutdruckregulation erfahren.

Aufgrund der Erfahrungen der HTN-3-Studie ist die aktuelle Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention – Deutsche Hochdruckliga e.V., dass die renale Denervation zum einen nur in spezialisierten Zentren mit viel Erfahrung der Methode angewandt werden sollte. Zum anderen sollten die potentiellen Patienten sehr gründlich selektiert werden (Ausschluss sekundärer Ursachen, optimale und langfristig unveränderte medikamentöse Therapie, nicht-afroamerikanische Patienten etc.) (51).

Obwohl die Indikation zur renalen Denervation kritisch hinterfragt werden muss, konnten bislang alle großen Studien die Sicherheit des Verfahrens in mehrfacher Hinsicht belegen. In der Symplicity HTN-3 Studie entwickelten nur 6 von 535 Patienten eine Komplikation wie Tod, Nierenversagen, embolisches Organversagen, vaskuläre Komplikation oder eine neu aufgetretene Nierenarterienstenose über 70% (48).

1.3.5 Weitere Effekte der renalen Denervation

Neben der Blutdruckveränderung in den in 1.2.3 vorgestellten Studien wurde in diesen und weiteren Studien auf verschiedene andere Parameter untersucht.

Eine erhöhte sympathische Aktivität ist neben dem Hypertonus mit weiteren Veränderungen, wie einer verminderten Glukosetoleranz bei Insulinresistenz (52) und einem metabolischen Syndrom, (53) assoziiert. Dazu konnte Mahfoud et al. an 37 Patienten 3 Monate nach Denervation einen reduzierten Insulin- und C-Peptid-Spiegel sowie einem erniedrigten 2-Stunden-Glukosewert beim oralen Glukosetoleranztest zeigen (54).

1.4 Hypertonie und Inflammation

Es ist hinlänglich bekannt, dass die Hypertonie mit einer chronisch erhöhten Inflammation der Gefäßwände mit progressivem Gefäßfunktionsverlust und Arteriosklerose assoziiert ist (55). So konnte ein erhöhtes C-reaktives Protein bei hypertensiven Patienten als Marker für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden (56).

Eine wichtige Rolle in diesem Inflammationsprozess scheint das RAAS-Hormon Angiotensin II einzunehmen. Neben der zellvermittelten Vasokonstriktion der Gefäße führt Angiotensin II über die Aktivierung von NAPDH in Monozyten zu einem Anstieg von freien Sauerstoffradikalen und damit zur Schädigung der Gefäßwände. Dazu zeigten Wenzel et al. im Mausmodell, dass sich durch die Entfernung von Monozyten mit einem Angiotensin-II-Rezeptor keine Hypertonie entwickelt hat, trotz erhöhter Angiotensin-II-Werte. Wurden die Monozyten wieder hinzugefügt, stieg der Blutdruck an (57).

Fliser et al. zeigte an 200 Patienten in einer doppelblinden Multicenterstudie den Einfluss vom Angiotensin-II-Rezeptorblocker Olmesartan auf die vaskuläre Inflammation. Patienten, die Olmesartan erhielten, hatten nach 12 Wochen im Vergleich zur Placebogruppe signifikant niedrigere Blutspiegel von CRP, TNF- α und Interleukin-6 (58). Somit scheint die Reduktion von Angiotensin-II eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikos über eine geringere Gefäßwandinflammation auszulösen.

Eine erste Patientenstudie an denervierten Patienten untermauert diesen Effekt. Dörr et al. konnte bei 60 Patienten zeigen, dass sechs Monate nach Denervation die proinflammatorischen CRP- und Interleukin-6-Spiegel signifikant niedriger waren und so die renale Denervation über die Reduktion der Sympathikusaktivität und somit einer RAAS-Inhibition einen positiven Effekt auf endotheliale Dysfunktionen und inflammatorische Prozesse hat (59).

1.5 Salzsensitivität

In verschiedenen Tierversuchen und Patientenstudien konnte gezeigt werden, dass Kochsalz eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Erhaltung der Hypertonie hat (60). Beispielsweise konnte die große (n = 10.000), internationale Intersalt-Studie einen positiven Zusammenhang zwischen 24-Stunden-Natriumausscheidung und Blutdruck nachweisen (61). Neben der direkten Beeinflussung des Blutdrucks wird eine verstärkte Körperreaktion auf Kochsalz (= Salzsensitivität) laut der der American Heart Association mittlerweile als eigenständiger Risikofaktor für die kardiovaskulären Ereignisse gesehen: die Salzsensitivität kann das kardiovaskuläre Risiko ebenso wie die Hypertonie erhöhen (62). Dabei wird die Salzsensitivität nicht als eigenständige Erkrankung, sondern als Regulationsstörung des Salzhaushalts betrachtet.

Salzsensitivität selbst wird definiert als eine Blutdruckzunahme nach Salzkonsum – allerdings gibt es bis dato noch keinen Konsens über die beste Prüfmethode und auch keine standardisierten Schwellenwerte. Laut einer Studie in den USA ist jede vierte Person trotz normalen Blutdrucks salzsensitiv (63). Allerdings erweisen sich bei dieser Studie ca. 40-60% der hypertensiven Patienten als salzsensitiv.

Die erhöhte RAAS-Aktivität bei Hypertonikern mit vermehrter Bildung von Angiotensin-II führt in der Nebenniere zur Freisetzung des Hormons Aldosteron. Dieses fördert in den Sammelrohren durch einen vermehrten Einbau von epithelialen Natriumkanälen (ENaC) den Rücktransport von Natrium und Wasser aus dem Urin ins Blut. Dadurch steigen der Salzgehalt im Blut und somit Blutvolumen- und Blutdruck.

1.5.1 Salzsensitivität und das sympathische Nervensystem

Das sympathische Nervensystem ist dabei entscheidend an der Pathophysiologie einer Salz-sensitiven Hypertonie beteiligt: zwar sind die genauen Mechanismen bis jetzt noch nicht ganz verstanden worden; dennoch scheint es zwei Hauptfaktoren zu geben. Zum einen sind Nierenschäden für die Ursache einer salzresistenten Hypertonie verantwortlich. Ein Anstieg der tubulären Natrium-Reabsorption sowie ein verringerter Ultrafiltrationskoeffizient der Niere führt zu einer mikrovaskulären Schädigung und tubulointerstitiellen Fibrose mit Entwicklung einer salzsensitiven Hypertonie (64). Zum anderen haben Fujita et al. im Tiermodell gezeigt, dass erhöhter oxidativer Stress im Gehirn den arteriellen Druck durch zentrale Sympathikusanregung bei salzsensitiver Hypertonie erhöht (65).

1.5.2 Salzrestriktion und ihr Einfluss auf den Blutdruck

Mehrere randomisierte und kontrollierte Studien und Metaanalysen zeigen, dass eine Kochsalzrestriktion auf etwa 5 Gramm pro Tag bei Hypertonikern eine Blutdrucksenkung um etwa 1- 4 mmHg systolisch erreichen kann (66, 67). Die Blutdrucksenkung ist deutlicher bei Patienten > 45 Jahren und bei Patienten mit höherem Ausgangsblutdruck. Außerdem sprechen die Hypertoniker mit Salzrestriktion besser auf gewisse antihypertensive Medikamente wie Sartane und ACE-Hemmer an (68, 69).

Etwa 60 % der Hypertoniepatienten sprechen auf eine Salzreduktion an. Warum jedoch manche Hypertoniker besser bzw. schlechter auf eine Salzrestriktion reagieren, ist weiterhin unbekannt.

Jedoch scheint eine Salzrestriktion auf das kardiovaskuläre Risiko bei normotensiven Patienten keinen Einfluss zu haben, sodass eine generelle Empfehlung zur Salzreduktion in der Allgemeinbevölkerung fraglich erscheint (70).

Ein großes Problem der epidemiologischen und Interventionsstudien ist die Schwierigkeit, das Salz als alleinige Ursache für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auszumachen. Zwar konnte beispielsweise in der DASH-2-Studie an 412 übergewichtigen Amerikanern durch eine Salzrestriktion der Blutdruck gesenkt werden. Ob dies jedoch allein an der Salzrestriktion, oder der damit einhergehenden gesünderen Ernährung mit deutlicher Gewichtsreduktion liegt, kann nicht auseinandergehalten werden (71).

Die Annahme, dass eine Erniedrigung der sympathischen Aktivität durch die renale Denervation einen positiven Einfluss auf den Salzhaushalt hat, ist Gegenstand aktueller Forschung. So konnte Poss et al. zeigen, dass die Salzexkretion im Urin 6 Monate nach Denervation unabhängig der Nierenfunktion und der medikamentösen Therapie anstieg (59). Ob das jedoch bei allen Patienten funktioniert bzw. bei Salz-sensitiven Patienten deutlich besser, ist weiterhin unbekannt.

1.6 Ziele der Arbeit

Nach einem fulminanten und vielversprechenden Start konnte aufgrund der letzten HTN-3-Studie die Wirksamkeit der renalen Denervation auf die Blutdruckregulation nicht nachgewiesen werden, die Auswirkungen der Studie werden derzeit kontrovers diskutiert. Auch ist bislang unklar, warum nur etwa 60-70% der Patienten auf die Denervation ansprechen.

Ziel der Arbeit ist es, anhand von 88 therapierefraktären Patienten nach Ausschluss sekundärer Ursachen der Hypertonie sowie einer stabilen Medikation herauszufinden, ob und welchen Einfluss die Salzsensitivität und die Inflammation auf den Erfolg der renalen Denervation haben. Außerdem sollen mögliche Faktoren identifiziert werden, um schon vor der Denervation potentielle Responder zu erkennen.

Folgende Fragen haben wir in diesem Zusammenhang geklärt:

1. Zeigt sich eine relevante Blutdrucksenkung nach renaler Denervation und gibt es andere Größen, die sich damit verändern?
2. Hat die renale Denervation eine Auswirkung auf die Inflammation?
3. Welche Rolle spielt die Salzsensitivität bei dem blutdrucksenkenden Effekt der Denervation?
4. Gibt es Eigenschaften, die eine bessere Patientenselektion für die Denervation ermöglichen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten fand im Zeitraum ab November 2009 bis April 2014 im Rahmen des GREAT Register (*German Renal Denervation Registry*, Teil des *Global Symplicity Registry*) nach deren Ein- bzw. Ausschlusskriterien statt. Außerdem wurden Patienten aus der lokalen Registerdatenbank nach denselben Ein- und Ausschlusskriterien miterfasst. Die Patienten wurden über die nephrologische Ambulanz der Klinik für Nephrologie der Uniklinik Düsseldorf für die RDN ausgewählt. Die Patienten wurden über die Prozedur und die Auswertung ihrer Daten im Rahmen der verschiedenen Studien aufgeklärt. Das Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf lag vor (Ethikvotum Nr. 3848).

2.2 Studienablauf

2.2.1 Screening

Potentielle Studienpatienten mit einer bekannten, langjährigen Hypertonie wurden in der Regel über niedergelassene Hausärzte oder über die hiesige nephrologische Ambulanz in die „Hypertonie-Sprechstunde“ der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Nephrologie, Uniklinik Düsseldorf überwiesen. Dort wurde unter Umständen eine Anpassung der Medikation vorgenommen (mindestens drei Antihypertensiva, davon ein Diuretikum) und sekundäre Ursachen der Hypertonie ausgeschlossen. Dazu gehörten der Ausschluss eines Conn-Syndroms, einer Nierenarterienstenose sowie der Ausschluss bzw. die Einstellung eines Schlafapnoe-Syndroms.

Einige Wochen nach der entsprechenden Anpassung stellte sich der Patient mit einer aktuellen Langzeit-Blutdruck-Messung erneut vor. Zeigten sich die oben beschriebenen Maßnahmen zur Einstellung des Blutdrucks nicht erfolgreich, wurde der Patient als „therapierefraktär“ eingestuft und somit über die Ziele, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Studie informiert und aufgeklärt. Es wurde dreimal der Blutdruck im Sitzen nach standardisierten Bedingungen gemessen (nachdem der Patient mindestens fünf Minuten gesessen hat). Außerdem wurde der Patient nach Vorerkrankungen befragt. Erfüllte der Patient die Ein- und Ausschlusskriterien des GREAT-Registers (stellvertretend für die Kriterien der lokalen Registerdatenbank), wurde nach der schriftlichen Einverständniserklärung die stationäre Aufnahme zur RDN terminiert.

2.2.2 Einschlusskriterien (GREAT-Register)

1. Der Patient hat einen systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg (bzw. ≥ 150 mmHg bei Typ 2 Diabetikern) basierend auf den Durchschnittswert von drei im Prüfzentrum gemessenen ambulanten Blutdruckwerten (siehe 3.2.4).
2. Der Patient kann bestätigen, dass er mindestens 3 Antihypertensiva regelmäßig einnimmt (davon ein Diuretikum), bei denen mindestens in den letzten 2 Wochen keine Änderungen stattgefunden haben.
3. Der Patient ist älter als 18 Jahre.
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.

2.2.3 Ausschlusskriterien (GREAT-Register)

1. Der Patient hat eine Anatomie der Nierenarterien, die für die Behandlung nicht geeignet ist, dazu gehört:
 - a. Hauptnierenarterien < 3 mm oder > 8 mm im Durchmesser oder < 20 mm in der Länge.
 - b. Nierenarterienstenose $> 50\%$ oder Nierenarterienaneurysma oder Plaques in der Nierenarterie.
 - c. Vorgeschichte eines früheren Eingriffs an einer Nierenarterie: vorherige Denervation, Ballonangioplastie oder Stentimplantation.
 - d. Hauptnierenarterien versorgt weniger als 75% der Niere.
2. Der Patient hat eine GFR nach MDRD von < 45 ml/min/1,73m².
3. Der Patient hatte im letzten Jahr mindestens einen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer hypertensiven Krise.
4. Der Patient hatte im letzten Jahr mindestens eine orthostatisch bedingte Hypotension (Reduktion des systolischen Blutdrucks > 20 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 10 mmHg) begleitet mit klinischen Symptomen.
5. Der Patient hat Typ-1-Diabetes mellitus.
6. Der Patient hatte 6 Monaten vor der Screening-Untersuchung einen Herzinfarkt, eine instabile Angina pectoris oder einen Schlaganfall erlitten oder hat eine weit ausgedehnte Arteriosklerose mit dokumentierter intravaskulärer Thrombose oder instabilen Plaques.
7. Der Patient hat innerhalb der nächsten 6 Monate eine geplante Operation oder einen geplanten kardiovaskulären Eingriff.

8. Der Patient hat eine hämodynamisch signifikante Herzklappenkrankheit, für die eine Blutdrucksenkung als riskant eingeschätzt werden würde.
9. Der Patient hat einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder einen Herzschrittmacher oder irgendein anderes Metallimplantat, das mit der Magnetresonanz-Bildgebung (MRI) nicht kompatibel ist.
10. Der Patient hat eine ernsthafte Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchenden die Sicherheit und/oder Wirksamkeit für den Teilnehmer nachteilig beeinflussen kann.
11. Die Patientin ist schwanger, stillt oder plant eine Schwangerschaft.
12. 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.
13. Der Patient ist derzeit in eine andere Arzneimittel- oder Medizinprodukt-Studie eingeschlossen.

2.2.4 Baseline-Visite

Zum Baseline-Termin, der in der Regel die stationäre Aufnahme vor der Intervention war, wurden folgende Parameter bestimmt: Blutdruck im Sitzen dreimal gemessen (bosomedicus Vollautomat, Bosch+Sohn GmbH & Co., Jungingen, Deutschland), Langzeit-Blutdruck (SOMNOtouch™ NIBP, SOMNOmedicus, Randersacker, Deutschland), Größe, Gewicht und Herzfrequenz. Des Weiteren wurde die aktuelle Medikation erfasst, eine Duplexsonographie der Nierenarterien mit Bestimmung der Widerstandsindices (RI, PI) sowie eine Computertomographie der Nieren für die exakte Darstellung der Gefäßanatomie angefertigt. Blut- und Urinproben wurden mittels Vacutainer® (Vacutainer®, BD, New Jersey, USA) genommen und im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universitätsklinik Düsseldorf auf folgende Parameter untersucht:

- Blut: Natrium, Kalium, Hämoglobin, Creatinin, eGFR nach CKD-EPI, Harnstoff, Cystatin C, eGFR aus Cystatin C, Glucose, HbA1c, Insulin, C-Peptid, Cholesterin, HDL, LDL, NT-pro-BNP, Aldosteron, Renin, Metanephrin, Normetanephrin
- Urin: Natrium, Kalium, Creatinin, Mikroalbuminurie

2.2.5 Nachuntersuchungen

Die Follow-Ups fanden jeweils 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach RDN statt. Dabei wurden, abgesehen von der CT-Untersuchung, die gleichen Parameter wie bei der Baseline-Visite erhoben. Zusätzlich wurden die Patienten zu besonderen Vorkommnissen, wie z.B. hypertensive Krisen, kardiovaskuläre Ereignisse etc. befragt.

2.2.6 Statistische Analyse

Die Statistik wurde mit der Software SPSS Statistics Version 21 für Microsoft Windows der Firma IBM (Armonk, New York, USA) erstellt. Die Abbildungen wurden mit Prism Version 6 für Microsoft Windows der Firma GraphPad Software Inc. (La Jolla, California, USA) erstellt.

Bei normalverteilten Werten wurde der T-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben angewandt, bei nicht normalverteilten Werten der Wilcoxon-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test.

Der Unterschied zwischen zwei Werten wurde als signifikant betrachtet, wenn $p < 0.05$.

2.3 Eingriffsprotokoll renale Denervation

Der Patient wurde mindestens 24 Stunden vor der Intervention durch einen Arzt des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie über den Ablauf des Eingriffs und Risiken wie Nachblutungen, Hämatome, Gefäßverletzungen im Bereich der Aorta und der Aa. renales, Bildung von Aneurysmata oder einer arteriovenösen Fistel sowie Bildung einer Nierenarterienstenose aufgeklärt.

Der Eingriff wurde in einem radiologischen Angiographieraum durch einen Radiologen des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt. Nach lokaler Anästhesie der Leiste und Anlage eines 6F-Guidingsystems in die A. femoralis communis wurde der Ablationskatheter (je nach Studie Symplicity Flex Katheter bzw. Spiral Katheter der Firma Medtronic/Ardian Inc., Minnesota, USA) über die A. iliaca externa bis zum Abgang der Nierenarterien aus der Aorta vorgeschoben. Unter Durchleuchtung wurde die A. renalis sondiert und mittels Kontrastmittel dargestellt, um die optimale Katheterposition zu bestimmen (Abb. 6). Im Falle des Symplicity Flex Katheters mit nur einer Radiofrequenzelektrode waren mehrere Positionen notwendig, um die komplette Wand der Nierenarterie zirkulär zu abladieren. Hierbei wurde der Katheter nach jeder Ablation etwa 5 mm spiralförmig zurückgezogen. Da der neuere Symplicity Spiral Katheter vier spiralförmig angeordnete Radiofrequenz-elektroden enthält, erfolgte die

Positionierung der Elektroden an der Nierenarterienwand nahezu automatisch. Nach erfolgreicher Positionierung wurde die Elektrode über einen Hochfrequenzstrom genau 60 Sekunden lang erhitzt, dabei wurden Temperaturen von etwa 55- 65 Grad Celsius erreicht. Dadurch sollte das an dieser Stelle befindliche Gewebe verödet und die dort laufenden Nervenfasern zerstört werden. Das umliegende Gewebe wurde dabei durch den Blutstrom in der A. renalis gekühlt. Insgesamt wurden etwa 4-6 Punkte pro Nierenarterie ablatiert. Nach Ablation der kontralateralen A. renalis nach demselben Prinzip wurde der Katheter entfernt und die Punktionsstelle in der Leiste nach Beendigung des Eingriffs mit einem Verschlusssystem und einem Druckverband versorgt.

Während der Intervention wurde der Patient mittels Midazolam intravenös (i.v.) leicht sediert, die Analgosedierung erfolgte mit Remifentanyl i.v. als Dauerinfusion. Außerdem wurde eine systemische Antikoagulation mittels Heparin 5.000 iE i.v. durchgeführt.

Die gesamte Interventionsdauer betrug in der Regel etwa 40-60 Minuten, wobei die Intervention mit dem Symplicity Spiral Katheter aufgrund der gleichzeitigen Nutzung von vier Elektroden etwas kürzer war.

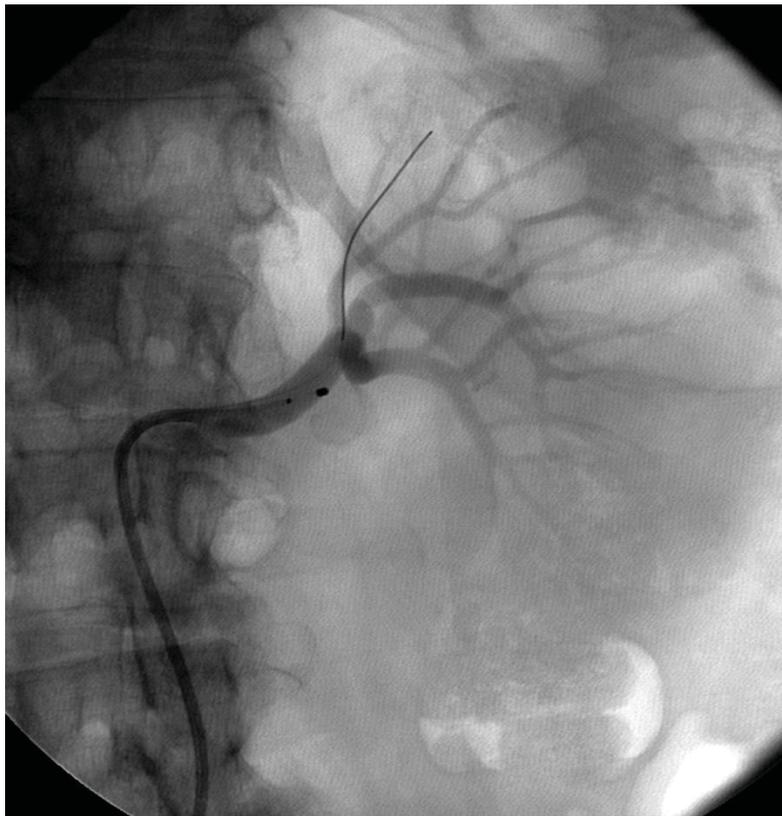


Abb. 6: Digitale Subtraktionsangiografie (DSA) der linken Nierenarterie während der renalen Denervation.

Der Ablationskatheter (Symplicity Flex Katheter, Medtronic/Ardian Inc., Minnesota, USA) ist im distalen Anteil der linken Nierenarterie positioniert. Der Führungsdraht des Angiografie-Katheters ist bis in eine Nierensegmentarterie vorgeschoben.

2.4 Salzbluttest

Alle Patienten, die sich im Zeitraum von Februar 2014 bis Mai 2015 zur renalen Denervation bzw. zur Folgevisite vorgestellt haben, wurden mittels des von Oberleithner et al. neu entwickelten Salzbluttest (SBT) als Salz-sensitiv bzw. Salz-resistent klassifiziert (72). Das Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf lag vor (Ethikvotum Nr. 3848).

2.4.1 Testprinzip

Die Funktionsweise des SBT beruht auf dem Prinzip, dass die Oberfläche von Erythrozyten durch Interaktion mit den Gefäßwänden deren Oberflächeneigenschaften annehmen können. Die Natriumpufferung der endothelialen Glykokalix ist eine solche Eigenschaft. Die Anzahl der elektrischen Ladungen auf dem Gefäßwand-Endothel wird durch die endotheliale Glykokalix bestimmt. Diese kann umso mehr Natrium „puffern“, je mehr elektrische Ladungen vorliegen (73). Eine erhöhte Natrium-Konzentration schwächt dementsprechend die endotheliale Glykokalix. Da die Glykokalix auf der Erythrozytenoberfläche durch die Interaktion mit den Gefäßwänden die gleichen Eigenschaften wie die endotheliale Glykokalix aufweist, kann über eine Messung der erythrozytären Glykokalix indirekt die Salzsensitivität der Blutgefäße unabhängig von Alter und Geschlecht bestimmt werden.

Für die Durchführung des SBT wurden 5 ml Vollblut in einem Lithium-Heparin-Röhrchen (Vacutainer®, BD, New Jersey, USA) abgenommen. Nach Separation und Waschung der Erythrozyten sedimentierten sie schwerkraftabhängig in zwei Elektrolytlösungen unterschiedlicher Natriumkonzentrationen (125 mmol und 150 mmol). Erythrozyten mit einer hohen Natriumpufferkapazität (also einer intakten Glykokalix mit vielen negativen Ladungen) verklebten weniger stark miteinander und sanken so langsamer zu Boden als solche mit einer geringeren Pufferkapazität (Abb. 7). Die Sedimentation wurde nach einer Stunde in mm abgemessen und in einer Formel zur dimensionslosen „erythrozytären Salzsensitivität“ (ESS) berechnet.

$$ESS = \frac{\text{Sedimentation } 150 \text{ mmol Na}^+ [\text{mm}]}{\text{Sedimentation } 125 \text{ mmol Na}^+ [\text{mm}]}$$

Ein ESS unter 4 bedeutet „gering salzsensitiv“, ein ESS größer 6 „hoch salzsensitiv“. Ein ESS zwischen 4 und 6 bedeutet demnach „mittelgradig salzsensitiv“.

2.4.2 Testdurchführung

Die genaue Anleitung zur Durchführung des SBT findet sich im Folgenden. Die notwendigen Wasch- und Elektrolytlösungen wurden freundlicherweise von Prof. Oberleithner und Fr. Wilhelmi aus dem Institut für Physiologie II der Universität Münster bereitgestellt.

Venöse Blutentnahme mit Lithium-Heparin-Monovette (Vacutainer®, BD, New Jersey, USA).

1. 1,5 ml Heparinblut in 15 ml Röhrchen für 5 Minuten bei 2000 g zentrifugieren.
2. Überstand (Plasma) komplett abpipettieren/ verwerfen.
3. Verbleibendes Erythrozytenkonzentrat in 6 ml Waschpuffer aufnehmen, mischen und zentrifugieren (5 Minuten bei 2000 g). Überstand komplett abpipettieren/ verwerfen.
4. Waschvorgang mit neuem Waschpuffer wiederholen.
5. 400 µl Erythrozytenkonzentrat vom Röhrchenboden in eine Eppendorf Tube (Eppi) überführen.
6. Je 100 µl Erythrozytenkonzentrat in leeres Eppi A und leeres Eppi B überführen.
7. 150 µl Salzlösung A (150 mM NaCl) in Eppi A und 150 µl Salzlösung B (125 mM NaCl) in Eppi B pipettieren.
8. Gut mischen (evtl. vorsichtig vortexten).
9. Glaskapillaren komplett und luftblasenfrei füllen. 2 Glaskapillaren aus Eppi A, 2 Glaskapillaren aus Eppi B. In die Ständerlöcher stellen (Öffnung oben).
10. Nach 60 Minuten Überstandslängen mit einem Lineal messen, aus den Doppelwerten einen ESS Wert berechnen.

Zusammensetzung der Lösungen (bereitgestellt durch Prof. Oberleithner, Institut für Physiologie II der Universität Münster):

Waschpuffer (in mM): 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl₂, 1 CaCl₂, 5 Glukose, 10 HEPES; 1% Albumin

Salzlösung A: 150 mM NaCl, 3% Dextran

Salzlösung B: 125 mM NaCl, 50 mM Saccharose, 3% Dextran

hohe Na⁺-Pufferkapazität
= niedriger ESS



$$L_{150}/L_{125} = 2.2 = \text{ESS}$$

niedrige Na⁺-Pufferkapazität
= hoher ESS



$$L_{150}/L_{125} = 5.8 = \text{ESS}$$

Abb. 7: Salzbloodtest

Aus (72). ESS = erythrozytäre Salzsensitivität. Na⁺ = Natrium. L₁₅₀ = Salzlösung mit 150 mmol Natriumchlorid (NaCl); L₁₂₅ = Salzlösung mit 125 mmol NaCl.

2.5 Indiana University Inpatient Protocol

Aus dem in 3.1 beschriebenen Patientenkollektiv wurden drei Patienten im Zeitraum vom Dezember 2013 bis Mai 2014 ausgewählt. Sie wurden zusätzlich zu dem oben beschriebenen Procedere mittels dem *Indiana University Inpatient Protocol* (74) getestet, um sie im Rahmen ihres stationären Aufenthalts als Salz-sensitiv bzw. Salz-resistent zu klassifizieren. Das Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf lag vor (Ethikvotum Nr. 3848).

2.5.1 Testprinzip

Das *Indiana University Inpatient Protocol* wurde bereits 1979 verwendet (74). Es basiert auf dem Prinzip der Volumenexpansion und einem dadurch hervorgerufenen Blutdruckanstieg durch hohen Salzkonsum bei salzsensitiven Menschen. Salzresistente Menschen zeigen hingegen keinen Blutdruckanstieg. Der Test dauert zwei Tage und wird unter stationären

Bedingungen durchgeführt. Am ersten Tag findet eine Salzüberladung mittels Infusion einer Kochsalzlösung statt, am zweiten eine medikamentöse Salzrestriktion mittels Furosemid. Anhand des Unterschieds der durchgehend gemessenen Blutdruckwerte von Tag eins zu Tag zwei wird der Patient als Salz-sensitiv bzw. Salz-resistent klassifiziert. Dabei werden die durchschnittlichen systolischen Werte zwischen 12.00 Uhr (i.d.R. Ende der Infusion) und 22.00 Uhr an Tag eins und 12.00 Uhr (letzte Furosemid-Gabe) und 22.00 Uhr an Tag zwei verglichen.

- Salz-sensitiv: Senkung um mind. 10 mmHg von Tag eins auf Tag zwei
- Salz-resistent: Senkung unter 4 mmHg bzw. keine Senkung
- unbestimmt: Senkung zwischen 4 und 10 mmHg

2.5.2 Testdurchführung

Das Protokoll dauerte zwei Tage und wurde unter stationären Bedingungen durchgeführt.

1. Tag (= salzreicher Tag):

Der Patient wurde morgens stationär aufgenommen und erhielt dann ab 8.00 Uhr über vier Stunden zwei Liter NaCl-0,9%-Infusion (sog. Kochsalzbelastungstest). Dabei wurde über ein Langzeit-Blutdruckmessgerät (SOMNOtouch™ NIBP, SOMNOmedicus, Randersacker, Deutschland) mit einem Messintervall von 15 Minuten der Blutdruck nach Ende der Infusion um 12.00 Uhr kontinuierlich bis 22.00 Uhr abends aufgezeichnet.

2. Tag (= salzarmer Tag):

Der Patient erhielt um 8.00, 10.00 und 12.00 Uhr jeweils 40mg Furosemid oral. Der Blutdruck wird wiederum zwischen 12.00 Uhr und 22.00 Uhr im 15-Minuten-Intervall aufgezeichnet.

2.6 Entzündungsparameter

Aus dem Gesamtkollektiv wurde bei 70 Patienten bei der Baseline- sowie der drei- und sechsmonats-Visite mittels *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) verschiedene Entzündungsparameter bestimmt. Dazu gehörten das C-reaktive Protein (CRP), der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und das Interleukin 6 (IL-6). Das Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf lag vor (Ethikvotum Nr. 3848).

2.6.1 Quantikine® Human CRP / TNF- α / IL-6 Immuniassays

Das Quantikine® Human CRP ELISA Kit der Firma R&D Symstems Inc. (Minneapolis, USA) ist ein 4,5 Stunden Festphasen-ELISA Immunoassay um CRP in Zellkulturen, Serum und Plasma nachzuweisen. Es enthält NS0-exprimiertes rekombinantes humanes CRP und kann den rekombinanten Faktor quantifizieren. Testergebnisse mit natürlichem humanen CRP zeigen lineare Kurven, die parallel zu den Standardkurven des CRP-Immunoassay-Kits sind. Somit kann das Quantikine® Human CRP Kit verwendet werden, um relative Messwerte für das natürliche humane CRP zu erhalten.

Das Quantikine® Human TNF- α HS ELISA Kit der Firma R&D Symstems Inc. (Minneapolis, USA) ist ein 6,5 Stunden Festphasen-ELISA Immunoassay um CRP in Serum und Plasma nachzuweisen. Es enthält E. coli- exprimiertes rekombinantes humanes TNF- α und Antikörper gegen den rekombinanten Faktor. Testergebnisse mit natürlichem humanen TNF- α zeigen lineare Kurven, die parallel zu den Standardkurven des TNF- α -Immunoassay-Kits sind. Somit kann das Quantikine® Human TNF- α HS ELISA Kit verwendet werden, um relative Messwerte für das natürliche humane TNF- α zu erhalten. Da die Messungen von TNF- α unempfindlich gegenüber der Zugabe von rekombinanten Formen eines der beiden löslichen Rezeptortypen ist, ist es wahrscheinlich, dass diese Messungen die Gesamtmenge an TNF- α in den Proben erkennt (also freies TNF- α plus die Menge an TNF- α , die an lösliche Rezeptoren gebunden ist).

Das Quantikine® Human IL-6 HS ELISA Kit der Firma R&D Symstems Inc. (Minneapolis, USA) ist ein 5,5 Stunden Festphasen-ELISA Immunoassay um IL-6 in Serum, Plasma und Urin nachzuweisen. Es enthält E. coli-exprimiertes rekombinantes humanes IL-6 und kann den rekombinanten Faktor quantifizieren. Testergebnisse mit natürlichem humanen IL-6 zeigen lineare Kurven, die parallel zu den Standardkurven des IL-6-Immunoassay-Kits sind. Somit kann das Quantikine® Human IL-6 HS ELISA Kit verwendet werden, um relative Messwerte für das natürliche humane IL-6 zu erhalten.

2.6.2 Testprinzip

Die beschriebenen Assays nutzen die quantitative Sandwich-Enzymimmunoassay-Technik. Dazu wird ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch für CRP, TNF- α oder IL-6 ist, auf Mikrotiterplatten vorbeschichtet. Nun werden Standardlösungen und die Probenlösungen in die Vertiefungen pipettiert und vorhandenes CRP / TNF- α / IL-6 von dem Antikörper gebunden. Danach werden durch Waschen alle ungebundenen Substanzen entfernt. Anschließend wird ein Enzym-gebundener Antikörper, der spezifisch für den Komplex aus Antikörper und CRP / TNF- α / IL-6 ist, hinzugegeben und abermals alle ungebundenen Substanzen gewaschen. Nun wird eine Substratlösung hinzugefügt, die Farbe im Verhältnis zu der Menge von CRP / TNF- α / IL-6 entwickelt. Durch Stopp-Lösungen wird die Farbreaktion beendet und die Intensität der Farbe mittels Mikroplatten-Lesegerät gemessen.

2.6.3 Testdurchführung

Zur Durchführung wurde die dem Kit beiliegenden Waschlösungen, Konjugatlösungen, Substrate, Kallibratorlösungen und Stopplösungen genutzt und die beiliegende Anleitung exakt befolgt.

1. Venöse Blutentnahme mit EDTA-Monovette (Vacutainer®, BD, New Jersey, USA).
2. 1 ml EDTA-Blut für 15 Minuten bei 1000 g zentrifugieren.
3. 100 μ l Verdünnungslösung und 100 μ l Plasma in eine Vertiefung der Mikrotiterplatten pipettieren. Für 120 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren und währenddessen mit einem horizontalen Mikroplatten-Mischer bei 500 ± 50 rpm mischen. Anschließend Verwerfen der Lösungen.
4. Für den Waschvorgang 400 μ l Waschlösung hinzufügen. Sorgfältiges Mischen. Anschließen Verwerfen der Lösungen. Waschvorgang sechs Mal wiederholen.
5. 200 μ l Konjugatlösung hinzufügen, bei Raumtemperatur für 120 Minuten inkubieren und währenddessen mit dem Mikroplatten-Mischer mischen.
6. Waschvorgang wie in 4. Wiederholen.
7. 50 μ l Substrat hinzufügen, bei Raumtemperatur für 60 Minuten inkubieren.
8. 50 μ l Kallibratorlösung hinzufügen, bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubieren.
9. 50 μ l Stopplösung hinzufügen.
10. Mittels Mikrotitirplattenlesegerät die optische Dichte der Lösungen messen, die Wellenlänge auf 490 nm einstellen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 88 Patienten in die Studie eingeschlossen, die über einen Zeitraum von 24 Monaten verfolgt wurden. Dabei liegen von allen Patienten die vollständigen Datensätze zum Interventionszeitpunkt und zur sechsmonatigen Visite vor. Als Responder werden die Patienten definiert, bei denen der ambulant gemessene systolische Blutdruckwert bei der 6-Monats-Visite um mindestens 10 mmHg im Vergleich zum Baseline-Blutdruck abfällt.

Die Anzahl der Datensätze zur 18- und 24-Monats-Visite ist deutlich niedriger (18Mon: n = 54; 24Mon: n = 43), weil die Patienten zum einen nicht zur Visite erschienen sind, zum anderen haben einige Patienten bei Abschluss der Datenerhebung die 18- bzw. 24-Monats-Visite noch nicht durchlaufen.

	Responder (n=57)	Non-Responder (n=31)	
Alter	59 ± 9.8	60 ± 12.5	p=0.8
< 65	41 (71.9%)	17 (58%)	p=0.1
Sex m/f	38/ 19	18/ 13	p=0.4
BMI (kg/m ²)	30.9 ± 5.2	30.5 ± 5.4	p=0.7
Antihypertensiva	5.6 ± 1.4	5.5 ± 1.6	p=0.5
Diabetes (Typ 1 und 2)	23 (40.4%)	10 (32.3%)	p=0.6
OSAS	38 (66.7%)	18 (58.1%)	p=0.6
OfficeBP systolisch (mmHg)	171.7 ± 18.1	162.5 ± 17.2	p<0.05
OfficeBP diastolisch (mmHg)	92.2 ± 16.7	89.1 ± 15.1	p=0.4
24-h BP systolisch (mmHg)	152.1 ± 17.2	150.9 ± 11.0	p=0.7
24-h BP diastolisch (mmHg)	85.9 ± 12.4	88.3 ± 8.4	p=0.4
Creatinin (mg/dl)	1.2 ± 1.6	1.0 ± 0.5	p=0.9
GFR CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	78.9 ± 23.6	79.9 ± 23.7	p=0.9
Cystatin C (mg/l)	1.0 ± 0.7	1.0 ± 0.5	p=0.8
eGFR (Cystatin C) (ml/min/ 1.73m ²)	94.4 ± 36.4	91.1 ± 36.3	p=0.7
Harnstoff (mg/dl)	40.2 ± 19.5	40.8 ± 18.3	p=0.9
Mikroalbuminurie (mg/dl)	169.0 ± 488.1	165.3 ± 337.0	p=0.2
Natrium (mmol/l)	142.3 ± 2.5	141.1 ± 3.6	p=0.06
Kalium (mmol/l)	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.4	p=0.3
Hämoglobin (g/dl)	14.0 ± 1.3	14.0 ± 1.4	p=0.8
Glucose (mg/dl)	131.8 ± 40.7	129.3 ± 35.6	p=0.8
HbA1c (%)	6.3 ± 1.2	6.0 ± 0.9	p=0.3
c-Peptid (µg/l)	3.8 ± 2.4	4.8 ± 2.7	p=0.1
Aldosteron (pg/ml)	99.3 ± 69.7	109.2 ± 61.0	p=0.5
Renin (pg/ml)	29.1 ± 55.5	123.6 ± 321.0	p=0.1
Metanephrin (ng/l)	50.6 ± 25.1	41.9 ± 19.0	p=0.1
Normetanephrin (ng/l)	78.4 ± 36.6	80.6 ± 29.0	p=0.8
Cholesterin (mg/dl)	199.4 ± 41.7	198.1 ± 39.1	p=0.9
HDL (mg/dl)	50.0 ± 16.0	49.2 ± 13.5	p=0.8
LDL (mg/dl)	125.5 ± 38.0	136.0 ± 39.4	p=0.3
NT-pro-BNP (pg/ml)	348.8 ± 575.0	230.8 ± 337.8	p=0.5

Tabelle 1: Patientencharakteristika aller 88 Denervationspatienten in den Gruppen Responder vs. Non-Responder. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. BMI = Body-mass index. OSAS = Obstruktives-Schlafapnoe-Syndrom. OfficeBP = Ambulant gemessener Blutdruck. 24-h BP = Langzeitblutdruck. GFR = glomeruläre Filtrationsrate. eGFR = estimated GFR. HbA1c = glykiertes Hämoglobin C. HDL = high density Lipoprotein. LDL = low density Lipoprotein. NT-pro-BNP = n-terminales Propeptid B-natriuretisches Peptid.

Die Patientencharakteristika in den Gruppen Responder und Non-Responder ist in Tabelle 1 gezeigt. Insgesamt wurden 57 Responder identifiziert, dies bedeutet eine Erfolgsquote bei der Intervention von 64.7 % („Erfolg“ definiert als Blutdruckabfall um mind. 10 mmHg nach 6 Monaten).

Das Alter der Patienten ist mit 59 ± 9.8 Jahren bei den Respondern und 60 ± 12.5 bei den Non-Respondern vergleichbar, ebenso wie die Geschlechterverteilung (R: 66.7% männlich; NR: 58.1% männlich, $p=0.4$), der BMI (R: 30.9 ± 5.2 kg/m²; NR: 30.5 ± 5.4 kg/m², $p=0.7$) und die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva (R: 5.6 ± 1.4 ; NR: 5.5 ± 1.6 , $p=0.5$). Außerdem ist der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus (R: 40.4%; NR: 32.3%, $p=0.6$) bzw. OSAS (R: 66.7%; NR: 58.1%, $p=0.6$) nicht signifikant unterschiedlich.

Es zeigte sich ein signifikant höherer systolischer OfficeBP bei den Respondern (R: 171.7 ± 18.1 mmHg; NR: 162.5 ± 17.2 mmHg; $p < 0.05$), der diastolische Wert zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied (R: 92.2 ± 16.7 mmHg; NR: 89.1 ± 15.1 mmHg; $p = 0,4$). Auch in der Langzeitblutdruck-Messung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, sowohl bei den systolischen Werten (R: 152.1 ± 17.2 mmHg; NR: 150.9 ± 11.0 mmHg; $p=0.8$) als auch bei den diastolischen (R: 85.9 ± 12.4 mmHg; NR: 88.3 ± 8.4 mmHg; $p=0.4$).

3.2 Blutdruck

3.2.1 Veränderung des systolischen OfficeBP bei Respondern vs. Non-Respondern

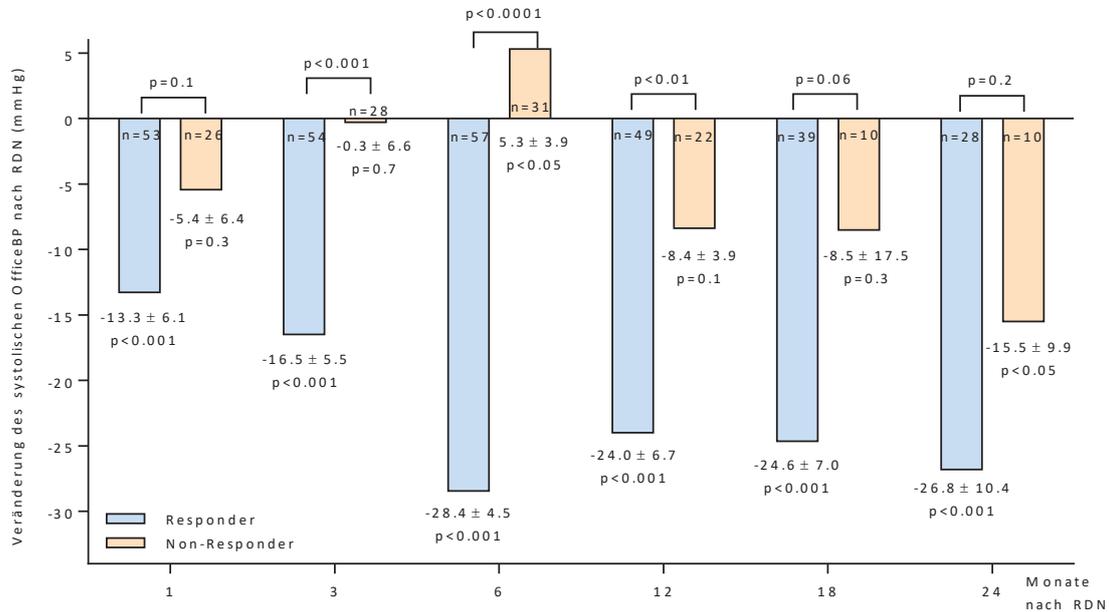


Abb. 8: Veränderung des systolischen OfficeBP nach RDN bei den Gruppen Responder und Non-Responder. Angaben in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. Es zeigt sich über 24 Monate immer eine signifikante Blutdruckreduktion bei den Respondern, jedoch keine signifikante Reduktion bei den Non-Respondern. OfficeBP = ambulant gemessener Blutdruck.

Die Veränderung der systolischen OfficeBP-Werte im Verlauf der 24 Monate ist in Abbildung 8 dargestellt. Bei den Respondern ist im Vergleich zum Ausgangswert vor Intervention bei allen Visiten ein hoch signifikanter Abfall des systolischen Wertes zu beobachten (immer mindestens $p < 0.001$). Bei den Non-Respondern ist ein signifikanter Abfall nur bei der 24-Monats-Visite vorzufinden (-15.5 ± 15.9 mmHg; $p < 0.05$), hier sind allerdings nur von 10 Patienten Daten vorhanden. Zur 6-Monats-Visite zeigte sich ein signifikanter Anstieg des systolischen OfficeBP ($+ 5.3 \pm 11.1$ mmHg; $p < 0.05$). Die Blutdruckveränderung ist bei 3, 6 und 12 Monaten nach RDN signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Zwischen den absoluten Blutdruck-Werten der Responder bzw. Non-Responder ist ein signifikanter Unterschied zur Baseline-Visite (R: 171.7 ± 18.1 mmHg; NR: 162.5 ± 17.2 mmHg; $p < 0.05$) sowie zur 6-Monats-Visite (R: 143.3 ± 14.5 mmHg; NR: 167.8 ± 19.5 mmHg; $p < 0.001$) nachweisbar.

3.2.2 Veränderung des diastolischen OfficeBP bei Respondern vs. Non-Respondern

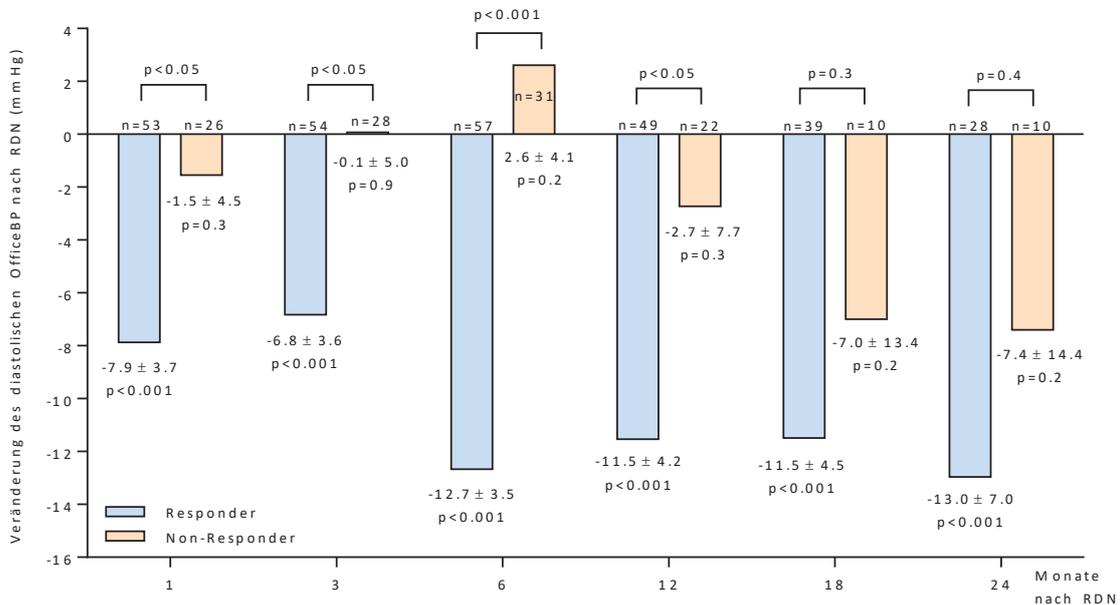


Abb. 9: Veränderung des diastolischen OfficeBP nach RDN bei den Gruppen Responder und Non-Responder. Angaben in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. Es zeigt sich über 24 Monate immer eine signifikante Blutdruckreduktion bei den Respondern, jedoch keine signifikante Reduktion bei den Non-Respondern. OfficeBP = ambulant gemessener Blutdruck.

In Abbildung 9 ist der Verlauf der diastolischen OfficeBP-Werte dargestellt, hierbei zeigt sich eine während alle Visiten auftretende hoch signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks bei den Respondern (immer mindestens $p < 0.001$) im Vergleich zum Baseline-Wert. Der diastolische Wert bei den Non-Respondern hingegen zeigt keine signifikante Veränderung. Die Blutdruckveränderung ist 1, 3, 6 und 12 Monate nach RDN signifikant unterschiedlich.

Der diastolische Blutdruck ist zur 6-Monats- (R: 79.5 ± 12.8 mmHg; NR: 91.7 ± 14.0 mmHg; $p < 0.001$) und zur 12-Monats-Visite (R: 78.9 ± 12.7 mmHg; NR: 87.1 ± 16.2 mmHg; $p < 0.05$) signifikant unterschiedlich.

3.2.3 Veränderung des mittleren systolischen Langzeit-Blutdrucks bei Respondern vs. Non-Respondern

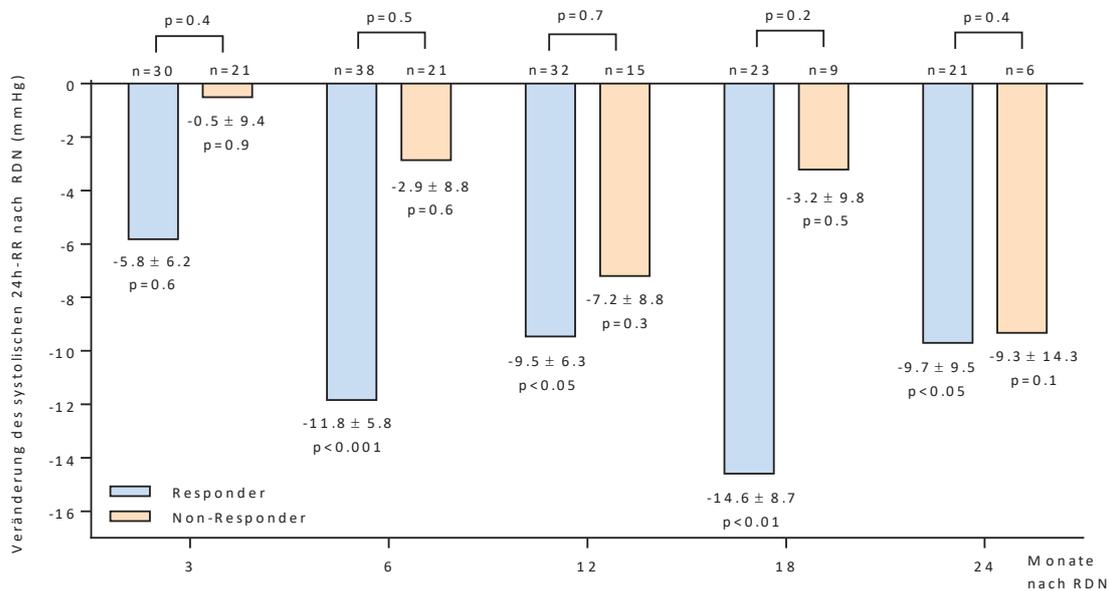


Abb. 10: Veränderung des mittleren systolischen 24-h Blutdrucks nach RDN bei den Gruppen Responder und Non-Responder. Angaben in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. Es zeigt sich über 24 Monate immer eine signifikante Blutdruckreduktion bei den Respondern, jedoch keine signifikante Reduktion bei den Non-Respondern. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. 24h-RR = Langzeitblutdruck.

Bei dem in Abbildung 10 dargestellten Verlauf des mittleren systolischen Langzeitblutdrucks zeigt sich bei den Respondern in der 6-, 12- und 18-Monats-Visite eine signifikante Reduktion des systolischen Werts (6Mon: -11.8 ± 18.1 mmHg, $p < 0.001$; 12Mon: -9.5 ± 18.3 mmHg, $p < 0.05$; 18Mon: -14.6 ± 21.3 mmHg, $p < 0.01$). Bei den Non-Respondern ist keine signifikante Änderung vom Baseline-Wert nachweisbar.

Bei dem Verlauf der systolischen 24-h Blutdruckwerte zwischen den Gruppen Responder und Non-Responder zeigt sich einzig bei der 18-Monats-Visite ein signifikant niedrigerer Blutdruck bei den Respondern. (R: 135.5 ± 13.8 mmHg, NR: 148.2 ± 10.3 mmHg, $p < 0.05$).

3.2.4 Veränderung des mittleren diastolischen Langzeit-Blutdrucks bei Respondern vs. Non-Respondern

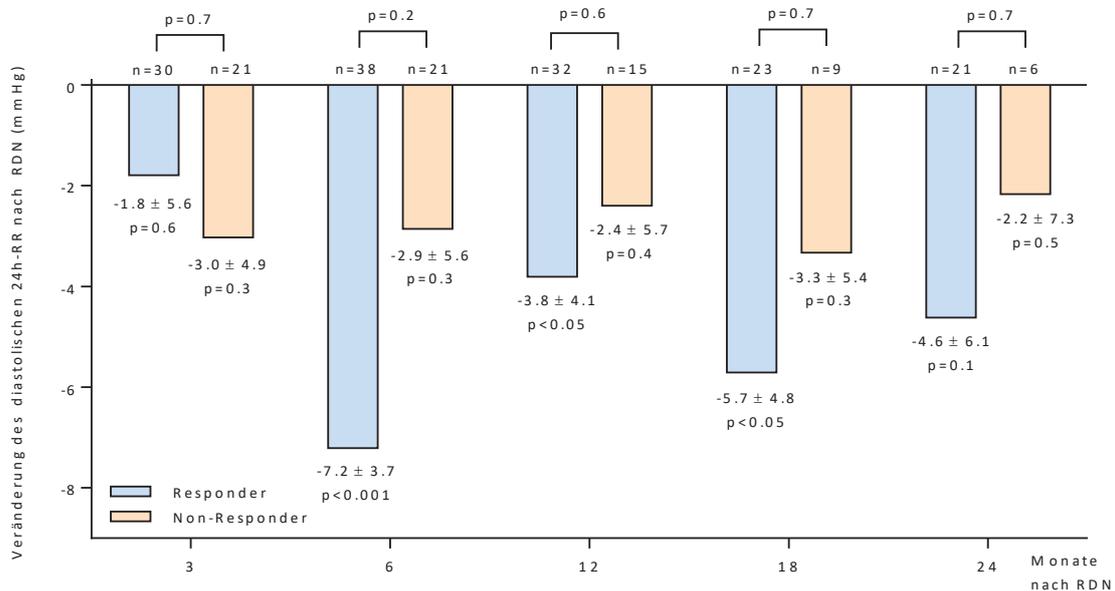


Abb. 11: Veränderung des mittleren diastolischen 24-h Blutdrucks nach RDN bei den Gruppen Responder und Non-Responder. Angaben in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. Es zeigt sich 6, 12 und 18 Monate nach RDN eine signifikante diastolische Blutdruckreduktion bei den Respondern, jedoch zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Reduktion bei den Non-Respondern. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar. 24h-RR = Langzeitblutdruck.

Der Verlauf des mittleren diastolischen Langzeitblutdrucks, dargestellt in Abbildung 11, zeigt bei den Respondern in der 6-, 12- und 18-Monats-Visite eine signifikante Reduktion des diastolischen Werts (6Mon: -7.2 ± 11.6 mmHg, $p < 0.001$; 12Mon: -3.8 ± 11.8 mmHg, $p < 0.05$; 18Mon: -5.7 ± 11.7 mmHg, $p < 0.05$). Bei den Non-Respondern ist keine signifikante Änderung vom Baseline-Wert nachweisbar.

Im zeitlichen Verlauf der absoluten Blutdruckwerte bei den Gruppen Responder vs. Non-Responder zeigt sich bei der 6- und 18-Monats-Visite ein signifikant niedrigerer Blutdruck bei den Respondern (6Mon: R: 79.8 ± 13.0 mmHg, NR: 85.8 ± 10.6 mmHg, $p < 0.05$; 18Mon: R: 78.2 ± 8.5 mmHg, NR: 87.1 ± 9.6 mmHg, $p < 0.05$).

3.2.5 Veränderung des systolischen OfficeBP bei Patienten mit einem systolischen Baseline-Blutdruck über bzw. unter 160 mmHg

Aktuelle Studien beschreiben einen Einfluss des Ausgangs-Blutdrucks vor der RDN auf die Blutdruckveränderung nach dem Eingriff (75). Deshalb wird das gesamte Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit einem Baseline-OfficeBP von über bzw. unter 160 mmHg unterteilt.

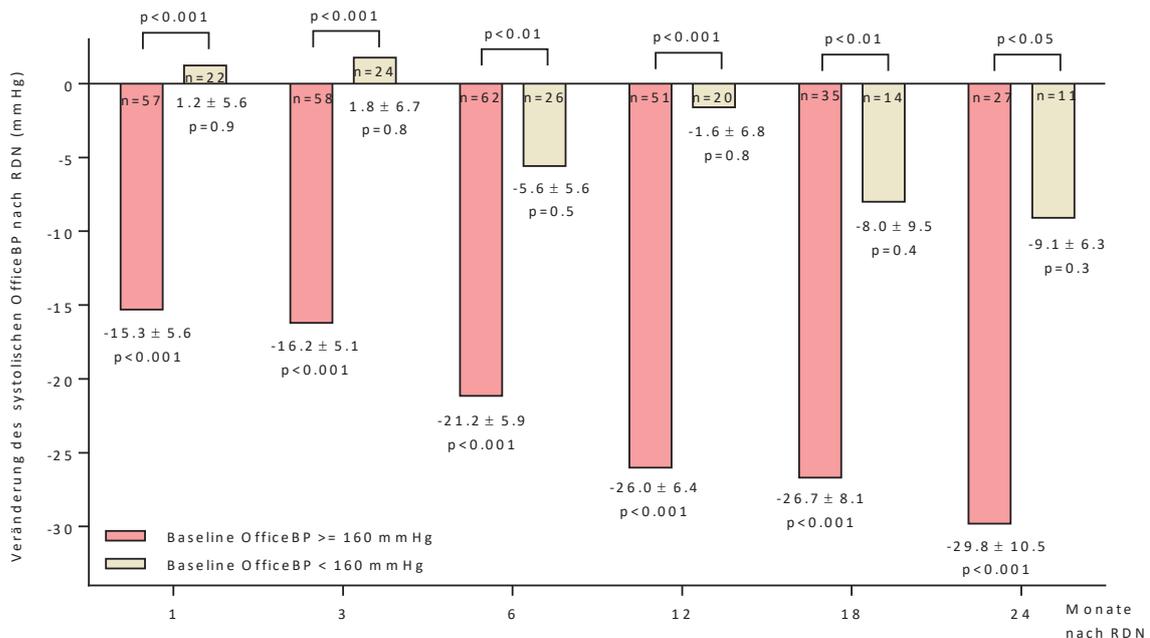


Abb. 12: Veränderung des systolischen OfficeBP von Baseline bei den Gruppen Baseline OfficeBP über bzw. unter 160 mmHg. Angaben in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. Über die 24 Monate nach RDN reduziert sich der systolische Blutdruck signifikant bei den Patienten mit einem Baseline-Blutdruck über 160 mmHg, bei den Patienten unter 160 mmHg zeigt sich keine signifikante Veränderung. Die Blutdruckveränderung zwischen den Gruppen ist zu jedem Zeitpunkt signifikant. OfficeBP = ambulant gemessener Blutdruck.

In Abbildung 12 wird diese Veränderung des systolischen OfficeBP vom Baseline-Wert dargestellt. Während sich bei der Gruppe < 160 mmHg keine signifikante Veränderung des Blutdrucks vom Ausgangswert zeigte, reduzierte sich der systolische OfficeBP bei der Gruppe ≥ 160 mmHg im Mittel um 22.5 ± 5.9 mmHg, alle Werte sind dabei hoch signifikant (p < 0.001).

Auch der Unterschied zwischen den Gruppen ist über alle Visiten signifikant (mindestens p < 0.01; mit Ausnahme der 18-Monats-Visite mit p < 0.05).

3.2.6 Veränderung des diastolischen OfficeBP bei einem Patientenalter über bzw. unter 65 Jahren

Die bisher erfolgten RDN-Studien konnte zeigen, dass das Patientenalter zum Zeitpunkt der Denervation einen Einfluss auf die diastolische Blutdruckveränderung hat: der diastolische OfficeBP sinkt dabei stärker bei jüngeren (< 65 Jahre) Patienten als bei der Vergleichsgruppe der über-65-Jährigen (48). Der systolische OfficeBP ist dabei nicht betroffen und verändert sich in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Um dies zu zeigen, wird das Patientenkollektiv wiederum in zwei Gruppen mit einem Patientenalter älter. bzw. jünger als 65 Jahre unterteilt.

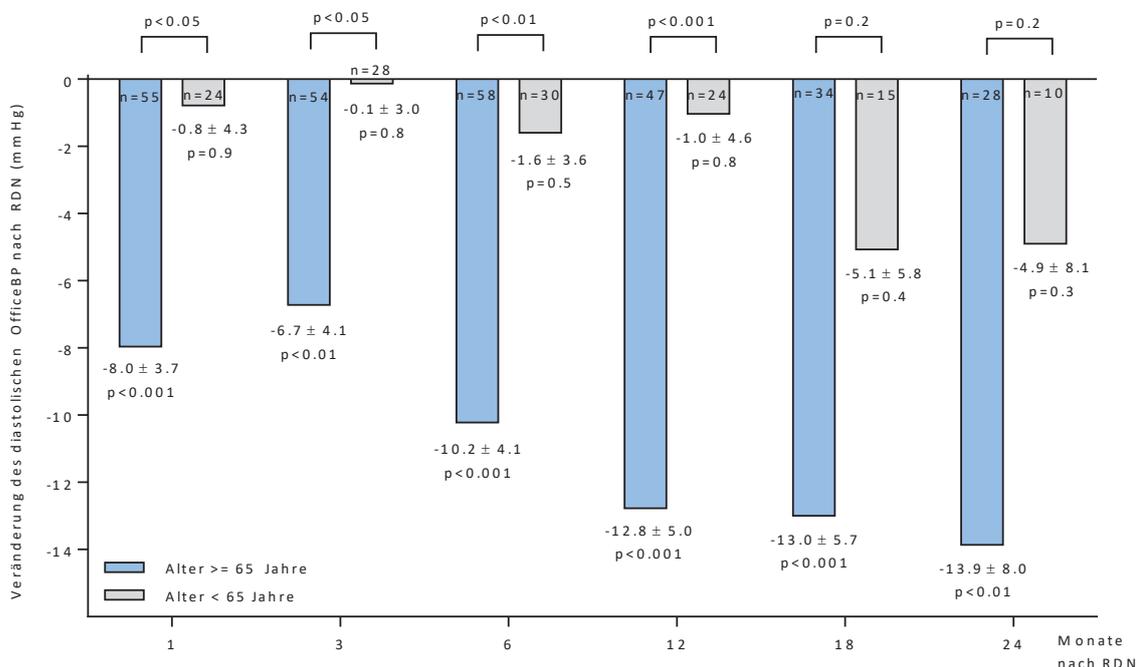


Abb. 12: Veränderung des diastolischen OfficeBP von Baseline bei einem Patientenalter zum Zeitpunkt der RDN unter bzw. über 65 Jahre. (aus (76)) Angaben in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. Über die 24 Monate nach RDN reduziert sich der diastolische Blutdruck bei der älteren Patientengruppe signifikant, bei der Gruppe der unter-65-Jährigen zeigt sich keine signifikante Blutdruckänderung. Die Blutdruckveränderung zwischen den Gruppen ist bis 12 Monate nach RDN signifikant. OfficeBP = ambulant gemessener Blutdruck.

Diese diastolische Blutdruckveränderung, abhängig vom Alter, wird in Abbildung 12 dargestellt. Während sich bei der Gruppe der über-65-Jährigen der diastolische OfficeBP nicht signifikant ändert, fällt er bei den unter-65-Jährigen im Mittel um -13.9 ± 2.9 mmHg ab (mind. $p < 0.01$).

Zwischen den beiden Gruppen gibt es bis 12 Monate nach RDN einen signifikanten Unterschied (1Mon: <65-J: -8.0 ± 13.9 mmHg, >65-J: -0.8 ± 10.8 , $p < 0.05$; 3Mon: <65-J: -6.7 ± 15.5 mmHg, >65-J: -0.1 ± 8.1 , $p < 0.05$; 6Mon: <65-J: -10.2 ± 16.1 mmHg, >65-J: -1.6 ± 9.9 , $p < 0.05$; 12Mon: <65-J: -12.8 ± 17.5 mmHg, >65-J: -1.0 ± 11.4 , $p < 0.05$).

3.2.7 Auswirkungen der RDN auf die renale Hämodynamik

Die renale Denervation hat sich als sehr sicheres Verfahren herausgestellt: bei der HTN-3 Studie entwickelten nur 6 von 535 Patienten schwerwiegende Komplikationen wie Tod, Nierenversagen, embolisches Organversagen, vaskuläre Komplikation oder eine neu aufgetretene Nierenarterienstenose über 70% (48). Außerdem scheint die RDN sogar positive Auswirkungen auf die renale Hämodynamik zu haben (77).

Im Folgenden wird dies anhand des *resistance index* (RI) untersucht. Dazu werden die Patienten in zwei Gruppen der über-65-Jährigen gegenüber den unter-65-Jährigen eingeteilt.

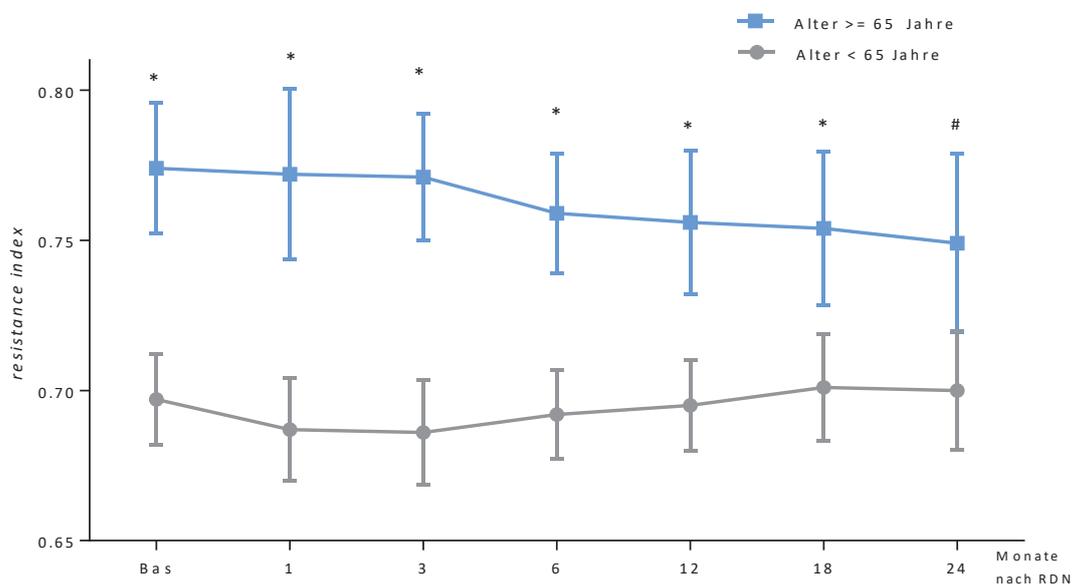


Abb. 13: Verlauf der des *resistance index* (RI) bei der Patientengruppe jünger bzw. älter als 65 Jahre. Es zeigt sich keine signifikante Veränderung des RI nach RDN. Die ältere Patientengruppe hat über den gesamten Untersuchungszeitraum einen signifikant höheren RI als die jüngere Gruppe. * = $p < 0.001$. # = $p < 0.01$.

Es zeigt sich, dass sich der RI in keiner der beiden Altersgruppen über den 24-monatigen Messzeitraum signifikant verändert; es lässt sich lediglich ein Trend über einen fallenden RI bei der Gruppe der über-65-Jährigen, jedoch ohne statistische Signifikanz (Abb. 13). Der *resistance index* ist jedoch bei der Patientengruppe der über-65-Jährigen über den gesamten Untersuchungszeitraum signifikant höher als bei den unter-65-Jährigen.

3.3 Blutwerte

3.3.1 Einfluss der RDN auf die Nierenfunktionsparameter

Um zu überprüfen, ob die renale Denervation einen Einfluss auf die Nierenfunktion hat, wurden verschiedene Nierenfunktionsparameter bestimmt. Dazu gehören Creatinin mit der daraus berechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach der CKD-EPI-Formel (s. Anhang), sowie Cystatin C, Harnstoff, Mikroalbuminurie und Creatinin im Urin. Im Folgenden wird die Nierenfunktion anhand der GFR dargestellt (Abb. 14).

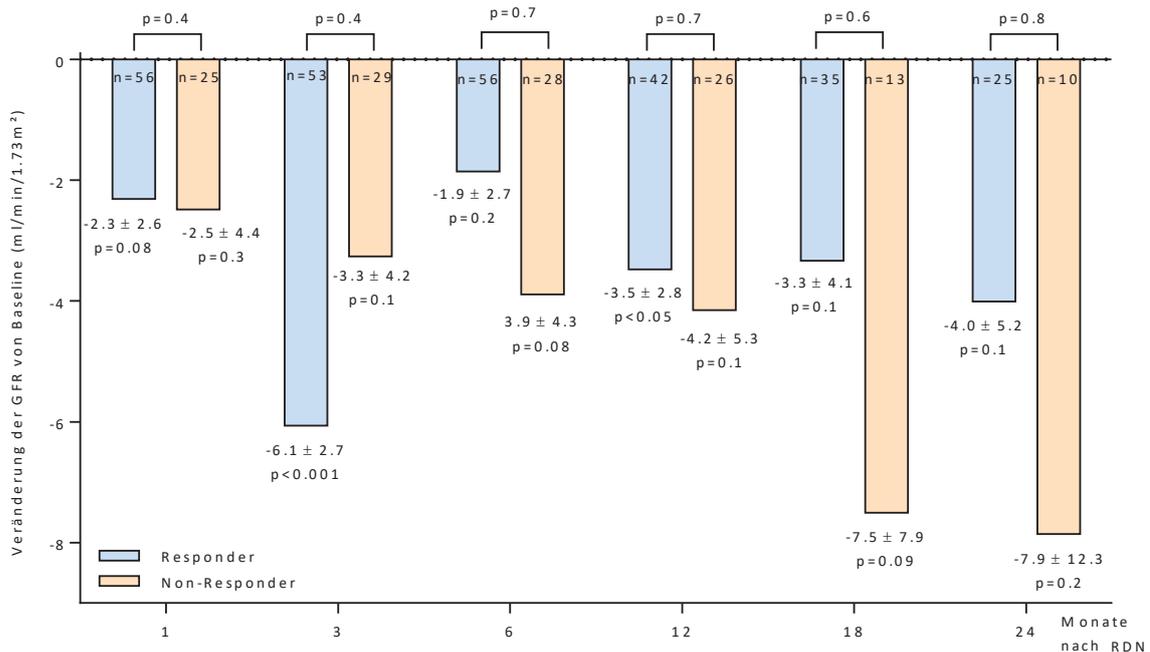


Abb. 14: Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR nach CKD-EPI) nach RDN in den Gruppen Responder und Non-Responder. Während sich die GFR bei den Non-Responder nicht signifikant ändert, reduziert sie sich bei den Respondern 1, 3 und 12 Monate nach RDN. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der GFR-Veränderung. GFR = glomeruläre Filtrationsrate.

Es zeigt sich bei den Respondern ein signifikanter Abfall der GFR bei 3 und 12 Monaten nach RDN (3Mon: -6.1 ± 10.2 ml/min/1.73m², $p < 0.001$; 12 Mon: -3.5 ± 10.3 ml/min/1.73m², $p < 0.05$). Bei den Non-Respondern zeigt sich keine signifikante Änderung der GFR. Auch gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Respondern bzw. Non-Respondern. Es gibt es auch keinen Einfluss der Baseline-GFR auf das Ergebnis der RDN (R: 78.9 ± 23.6 ml/min/1.73m²; Non-R: 79.8 ± 23.7 ml/min/1.73m²; $p = 0.9$).

Bei anderen gemessenen Nierenfunktionsparametern (Cystatin C, Harnstoff, Mikroalbuminurie und Creatinin um Urin) zeigen sich keine signifikanten Veränderungen der Werte – sowohl im Verlauf bei allen Patienten, als auch in beiden Gruppen Responder und Non-Responder (Tabelle 2).

		Baseline	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
Creatinin (mg/dl)	Resp.	1.2 ± 1.6	1.3 ± 1.4	1.2 ± 1.1	1.2 ± 1.2	1.5 ± 2.0	1.1 ± 0.9
	Non-R.	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.6	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
GFR CKD-EPI ml/min/1.73m ²	Resp.	78.9 ± 23.6	73 ± 24.9	77 ± 23.9	74.9 ± 23.5	71.1 ± 26.3	76.7 ± 24.8
	Non-R.	79.9 ± 23.7	77.3 ± 24.7	74.9 ± 24.8	76.9 ± 19.1	75.3 ± 19.8	74.3 ± 17.7
Harnstoff (mg/dl)	Resp.	40.2 ± 19.5	47.4 ± 27.4	43.3 ± 21.2	43.2 ± 18.0	48.3 ± 31.2	49.4 ± 37.6
	Non-R.	40.8 ± 18.5	39.4 ± 23.2	41.2 ± 25.7	39.4 ± 12.9	40.3 ± 16.2	41.3 ± 13.9
Mikroalbuminurie (mg/dl)	Resp.	169.0 ± 488.1	259.4 ± 689.9	100.2 ± 256	55.3 ± 121.8	64.9 ± 150.3	82.5 ± 171.9
	Non-R.	165.3 ± 337.0	238.9 ± 524.5	160.9 ± 297	121.9 ± 293.1	32.6 ± 47.1	18.2 ± 23.6
Creatinin im Urin (mg/dl)	Resp.	83.1 ± 50.1	99 ± 67.3	84.8 ± 61.2	74 ± 46.9	84.2 ± 75.6	73.5 ± 41.2
	Non-R.	92.9 ± 75.6	88.5 ± 66.7	70.9 ± 53.6	87.1 ± 58.7	90.8 ± 48.6	93.8 ± 45.0
Cystatin C (mg/l)	Resp.	1.0 ± 0.7	1.2 ± 1.3	1.2 ± 1.4	1.2 ± 0.9	1.3 ± 1.1	1.0 ± 0.5
	Non-R.	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.6	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
eGFR nach Cystatin C (ml/min/1.73m ²)	Resp.	94.4 ± 36.4	86.2 ± 39.2	90.3 ± 37.1	86.0 ± 40.8	81.8 ± 43.4	93.0 ± 37.7
	Non-R.	91.1 ± 36.3	83.1 ± 32.8	82.8 ± 31.5	76.1 ± 21.3	77.4 ± 28.3	77.4 ± 23.6

Tabelle 2: Übersicht der Nierenfunktionsparameter bis 24 Monate nach Denervation zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. Resp. = Responder. Non-R. = Non-Responder. GFR = glomeruläre Filtrationsrate. eGFR = estimated GFR.

3.3.2 Einfluss der RDN auf den Metanephrin- und Normetanephrin-Spiegel

Die im Blut gemessenen Metanephrin- (als inaktiver Metabolit des Katecholamins Adrenalin) sowie Normetanephrin-Werte (inaktiver Metabolit des Noradrenalins) als Botenstoffe des sympathischen Nervensystems korrelieren mit dem Blutdruck (78).

Bisher konnte nur eine sehr kleine Studie (n = 5) einen signifikanter Metanephrin-Abfall 6 Monate nach RDN zeigen (79).

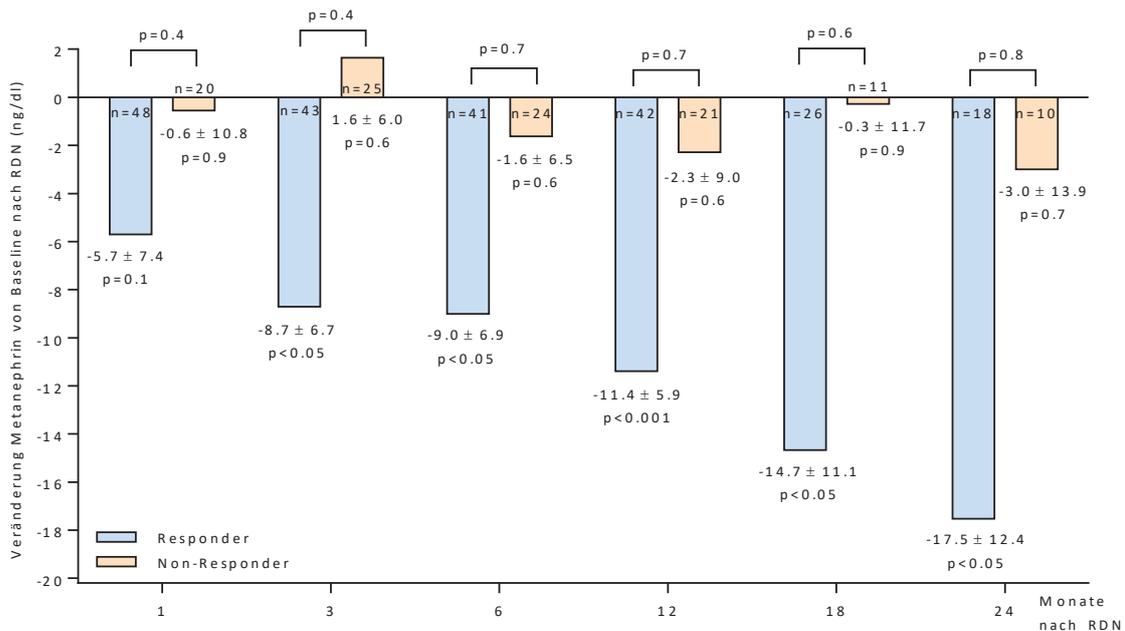


Abb. 15: Veränderung des Metanephrin-Spiegels nach RDN zwischen den Gruppen Responder und Non-Responder. Bei den Non-Respondern gibt es keine signifikante Veränderung, bei den Respondern reduziert sich der Metanephrin-Spiegel jedoch 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach RDN signifikant. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Abbildung 15 zeigt den Verlauf der Metanephrin-Werte zwischen den Respondern und Non-Respondern; hier lässt sich in der Gruppe der Responder – bis auf die 1-Monats-Visite – immer ein signifikanter Abfall des Metanephrin-Blutspiegels feststellen (mindestens $p < 0.05$). Bei den Non-Respondern zeigt sich dagegen keine signifikante Veränderung des Metanephrin-Spiegels.

Zwischen den Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Auch gibt es in der vorliegenden Patientenkohorte keinen Einfluss des Baseline-Metanephrin-Spiegels auf das Ergebnis der RDN (Baseline: R: 50.6 ± 25.1 ng/dl, Non-R: 41.9 ± 19.0 ng/dl, $p = 0.2$).

Bei dem Normetanephrin-Spiegel zeigt sich dagegen sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in und zwischen den beiden Gruppen Respondern und Non-Respondern zu keinem Zeitpunkt nach RDN keine signifikante Veränderung (Tabelle 3).

		Baseline	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
Normetanephrin (ng/l)	Resp.	78.4 ± 36.6	75.9 ± 37.5	73 ± 31.0	70.3 ± 44.1	82 ± 37.8	71.5 ± 35.8
	Non-R.	80.6 ± 29.0	79.8 ± 38.0	84.9 ± 35.8	79.7 ± 33.9	85.1 ± 25.8	73.4 ± 16.3

Tabelle 3: Verlauf Normetanephrin bis 24 Monate nach Denervation zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. Resp. = Responder. Non-R. = Non-Responder. GFR = glomeruläre Filtrationsrate. eGFR = estimated GFR.

3.3.3 Effekte der RDN auf weitere Blutwerte

In verschiedenen kleineren Studien wurden vermeintliche Effekte der RDN auf den Blutzuckerhaushalt (54), die Blutfettwerte (80) und die Hormone des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) gezeigt (81).

In unserem Patientenkollektiv zeigt sich keine signifikante Veränderung dieser Parameter; weder im Gesamtkollektiv im Verlauf, noch zwischen den Respondern vs. Non-Respondern (Tabelle 4).

Dies gilt für die Elektrolyte (Natrium und Kalium), den Parametern für einen Diabetes mellitus (Glucose nüchtern, HbA1c, Insulin, C-Peptid und HOMA-Index) sowie den Blutfettwerten (Triglyzeride, HDL, LDL).

Auch bei den Hormonen Aldosteron, Renin, den daraus ermittelten Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) und dem kardialen Hormon BNP (gemessen als Vorläuferpeptid NT-proBNP) zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

		Baseline	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
Natrium (mmol/l)	Resp.	142.3 ± 2.5	141.5 ± 2.5	141.1 ± 2.3	141 ± 2.8	141.5 ± 2.1	141.4 ± 1.7
	Non-R.	141.1 ± 3.6	141 ± 3.0	139.8 ± 3.5	139.3 ± 3.0	139.1 ± 4.4	139.2 ± 2.5
Kalium (mmol/l)	Resp.	4 ± 0.5	4 ± 0.5	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.5	4 ± 0.6	4 ± 0.4
	Non-R.	3.9 ± 0.4	4.1 ± 0.5	4 ± 0.5	3.8 ± 0.8	4 ± 0.5	3.8 ± 0.5
Hämoglobin (g/dl)	Resp.	14 ± 1.3	13.8 ± 1.0	13.8 ± 1.2	13.6 ± 1.4	13.7 ± 0.9	13.6 ± 1.1
	Non-R.	14 ± 1.4	13.9 ± 1.4	13.8 ± 1.6	14.1 ± 1.4	14.8 ± 1.1	14.5 ± 1.4
Glucose (mg/dl)	Resp.	131.8 ± 40.7	125.1 ± 41.8	139.2 ± 46.1	142.9 ± 72.8	123.2 ± 28.9	122.2 ± 36.6
	Non-R.	129.3 ± 35.6	121.8 ± 64.2	118.3 ± 23.9	109.7 ± 21.0	113.5 ± 19.3	105.6 ± 16.6
HbA1c (%)	Resp.	6.3 ± 1.2	6.2 ± 1.0	6.1 ± 1.1	6.2 ± 1.2	6 ± 0.7	6 ± 0.8
	Non-R.	6 ± 0.9	6.2 ± 1.4	6 ± 1.0	6.1 ± 1.1	5.8 ± 0.8	5.7 ± 0.6
Insulin (mU/l)	Resp.	19.9 ± 16.5	27 ± 27.4	21.3 ± 18	22.4 ± 20.8	27.9 ± 32.3	25.3 ± 21.4
	Non-R.	31.3 ± 39.6	22.7 ± 22.8	22.2 ± 18.5	24.9 ± 37.4	22 ± 15.3	28.4 ± 24.2
c-Peptid (µg/l)	Resp.	3.8 ± 2.4	4.9 ± 2.9	4.3 ± 2.4	4 ± 2.1	5.1 ± 3.8	4.1 ± 2.1
	Non-R.	4.8 ± 2.7	4.4 ± 2.1	4.4 ± 2	4.6 ± 3.2	5.3 ± 2.5	5.1 ± 2.5
HOMA-Index (dimensionslos)	Resp.	6.9 ± 7.7	9 ± 10.7	9 ± 9.8	6.8 ± 6.3	11.9 ± 21.3	9 ± 10.7
	Non-R.	9.4 ± 10.4	6.5 ± 6.5	4.9 ± 2.7	7.3 ± 10.7	5.1 ± 2.1	6.2 ± 2.7
Aldosteron (pg/ml)	Resp.	99.3 ± 69.7	110.1 ± 74.5	105.7 ± 74.2	106.9 ± 68.3	98.5 ± 56.3	91.9 ± 39.3
	Non-R.	109.1 ± 61.0	118.7 ± 93.0	143.8 ± 158.2	142.6 ± 100.2	123.4 ± 90.2	154.8 ± 99.8
Renin (pg/ml)	Resp.	29.1 ± 55.5	112.8 ± 244.4	85.7 ± 266.6	97 ± 378.9	259.9 ± 1028	32.4 ± 71.2
	Non-R.	123.6 ± 321	117.1 ± 304.3	115 ± 345.5	152.9 ± 326.7	33.5 ± 32.0	132.8 ± 284.9
Cholesterin (mg/dl)	Resp.	199.4 ± 41.7	194.5 ± 46.0	188.8 ± 45.0	195.1 ± 43.3	188.6 ± 49.2	182.6 ± 45.2
	Non-R.	198.1 ± 39.1	195.1 ± 43.4	191.4 ± 37.2	203.7 ± 43.8	198.6 ± 31.5	179.5 ± 28.0
HDL (mg/dl)	Resp.	50 ± 16.0	52 ± 17.2	51.3 ± 15.4	51.9 ± 15.6	49.6 ± 14.9	52 ± 14.9
	Non-R.	49.2 ± 13.5	50.8 ± 13.3	52.1 ± 12.9	50.1 ± 12.0	52.3 ± 14.9	50.2 ± 15.9
LDL (mg/dl)	Resp.	125.5 ± 38.0	116.7 ± 33.0	118.5 ± 33.7	121.5 ± 34.6	120.2 ± 42.6	123.4 ± 41.2
	Non-R.	136 ± 39.4	126.9 ± 36.2	122.3 ± 32.6	138.8 ± 39.8	132 ± 33.2	112.1 ± 19.4
NT-pro-BNP (pg/ml)	Resp.	348.8 ± 575.0	540.9 ± 1671.8	491.8 ± 1303.2	395.9 ± 797.3	484.2 ± 1040	366.7 ± 665.1
	Non-R.	230.8 ± 337.7	321.5 ± 787.0	347.5 ± 639.1	198.6 ± 362	140.1 ± 222.9	101.3 ± 75.8

Tabelle 4: Übersicht der Blutparameter bis 24 Monate nach Denervation zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. Resp. = Responder. Non-R. = Non-Responder. HbA1c = glykiertes Hämoglobin C. HDL = high density Lipoprotein. LDL = low density Lipoprotein. NT-pro-BNP = n-terminales Propeptid B-natriuretisches Peptid.

3.4 Auswirkungen der RDN auf die eingenommenen Antihypertensiva

Es wurde untersucht, welche Rolle die Medikamenteneinnahme bei der Abnahme des Blutdrucks der Responder nach der renalen Denervation spielt, oder ob der blutdrucksenkenden Effekt auch auf eine erhöhte Medikamenteneinnahme zurückzuführen ist.

Die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva liegt bei Baseline im Mittel bei $5,6 \pm 1,4$. Die Verteilung der einzelnen Antihypertensiva-Klassen ist wie folgt: führend sind die Diuretika (93,2 %), gefolgt von Calcium-Antagonisten (86,4%), Betablockern (79,5%) und AT1-Blocker (72,7 %). Nur etwa ein Viertel der Patienten nehmen Aldosteron-Antagonisten (28,4 %) oder ACE-Hemmer (26,1 %) ein.

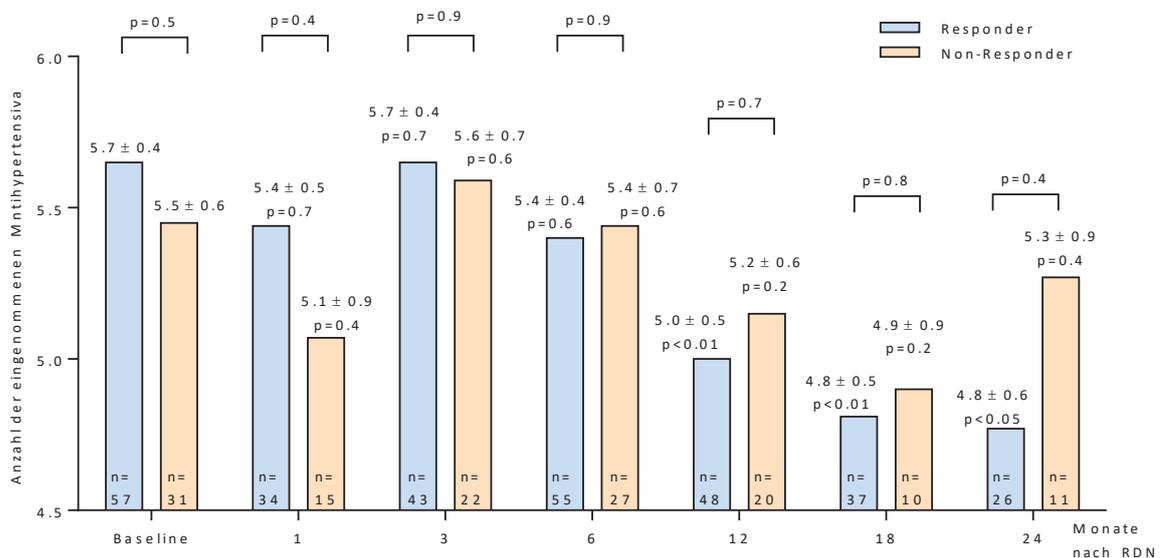


Abb. 16: Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva bei den Gruppen Responder und Non-Responder. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion bei den Respondern 12, 18 und 24 Monate nach Denervation, bei den Non-Respondern verändert sich die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva jedoch nicht.

Wie in Abbildung 16 dargestellt, ändert sich bis 6 Monate nach RDN die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva nicht signifikant. Allerdings nimmt die Anzahl der Antihypertensiva bei den Respondern 12, 18 und 24 Monate nach RDN signifikant ab (12Mon: -0.6 ± 1.4 , $p < 0.01$; 18Mon: -0.8 ± 1.5 , $p < 0.01$; 24Mon: -0.8 ± 1.7 , $p < 0.05$), bei den Non-Respondern zeigt sich dagegen keine signifikante Veränderung. Zwischen den Gruppen Responder und Non-Responder gibt es keinen signifikanten Unterschied.

3.5 Einfluss des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auf die RDN

Als Folge eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms treten unter Anderem Herz-Kreislaufferkrankungen wie Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz und Herzinfarkte auf (82, 83). Vor der Zulassung zur RDN wurde jeder Patient auf ein OSAS gescreent und bei Bedarf therapiert – bei einigen Patienten konnte so eine zufriedenstellende Blutdrucksenkung erreicht werden, sodass keine Denervation mehr notwendig war.

Der Anteil der Patienten im Gesamtkollektiv mit OSAS liegt bei 63,3%. Dieser Anteil verteilt sich gleichmäßig in die beiden Gruppen Responder (n = 38; 66,7%) und Non-Responder (n = 18; 58,1%), es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p=0.4).

Im Folgenden wurde untersucht, ob die RDN einen Einfluss auf die Blutdruckentwicklung bei OSAS-Patienten hat und so möglicherweise bei OSAS-Patienten besser anschlägt.

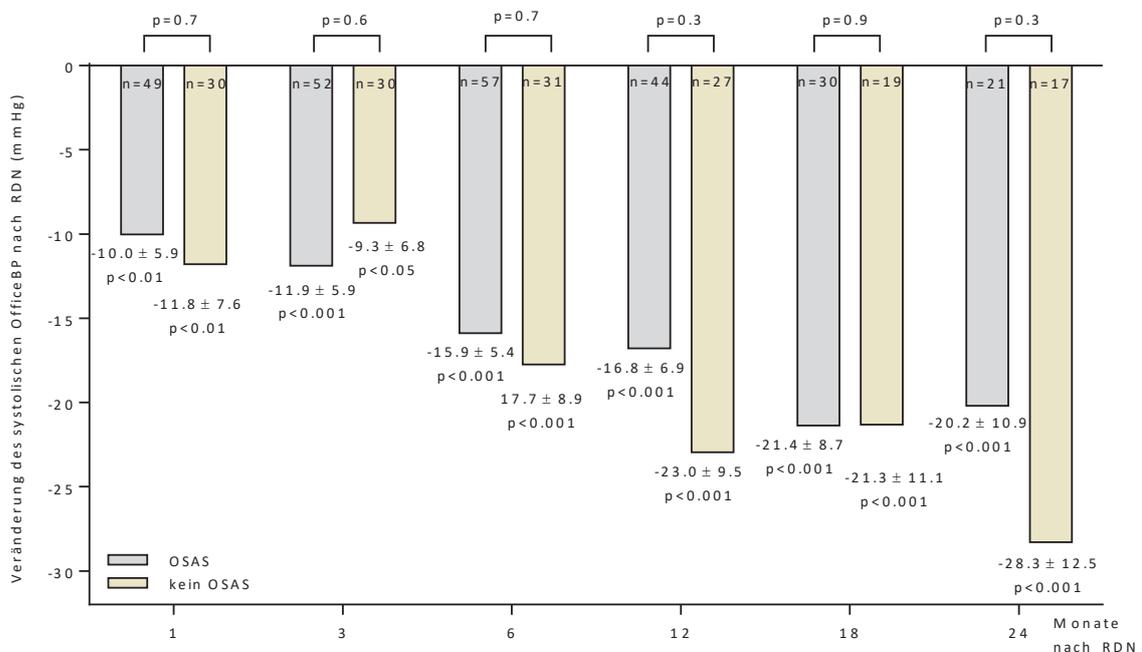


Abb. 17: Veränderung des systolischen OfficeBP von Baseline bei den Patienten mit und ohne OSAS. Bei beiden Gruppen zeigt sich jeweils eine signifikante Blutdruckreduktion über den gesamten Untersuchungszeitraum. Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede. OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom. OfficeBP = ambulant gemessener Blutdruck.

Die in Abbildung 17 gezeigte Veränderung des systolischen OfficeBP bei den Patientengruppen mit bzw. ohne OSAS stellt eine Blutdruckreduktion dar (siehe 3.2 Ergebnisse Blutdruck), diese ist bei beiden Gruppen zu jedem Messzeitpunkt signifikant (mind. p < 0.05).

Es gibt jedoch zwischen den beiden Gruppen der Patienten mit bzw. ohne OSAS keinen signifikanten Unterschied in der Blutdruck-Änderung.

3.6 Entzündungsparameter

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Hypertonie mit einer Inflammation assoziiert ist (55) und der Blutdruck einen Einfluss auf die Aktivität verschiedener Immunzellen hat.

Im Folgenden ist untersucht worden, ob und welchen Einfluss die renale Denervation auf ausgesuchte Entzündungsparameter – als Ausdruck einer Inflammation bzw. Aktivität von Immunzellen – hat. Erste Ergebnisse, zum Beispiel von Dörr et al., weisen einen entzündungshemmenden Effekt der RDN nach (59).

Deshalb wird aus dem gesamten Patientenkollektiv eine Untergruppe mit 70 Patienten gebildet, bei denen die Entzündungsparameter zur Baseline- sowie 3- und 6-Monats-Visite bestimmt wurden. Die Baseline-Daten der beiden Gruppen sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Responder (n=47)	Non-Responder (n=23)	
Alter	58.7 ± 9.8	60.5 ± 13.5	p < 0.6
Sex (m/f)	32/ 15	16. Jul	p < 0.9
BMI (kg/m ²)	30.9 ± 5.0	30.6 ± 5.0	p < 0.9
Medikamente	5.6 ± 1.2	5.6 ± 1.4	p < 0.9
Diabetes (alle Typen)	18 (38.3%)	8 (34.8%)	p < 0.9
OSAS	39 (83.0%)	17 (73.9%)	p < 0.6
OfficeBP systolisch (mmHg)	170.5 ± 17.3	160.1 ± 18.9	p < 0.05
OfficeBP diastolisch mmHg)	93.8 ± 15.8	86.8 ± 15.7	p < 0.1
24-h BP systolisch (mmHg)	149.0 ± 15.8	153.5 ± 9.0	p < 0.3
24-h BP diastolisch (mmHg)	85.4 ± 12.2	89.4 ± 7.4	p < 0.2

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Subgruppe Entzündungsparameter in den Gruppen Responder vs. Non-Responder. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. BMI = Body-mass index. OSAS = Obstruktives-Schlafapnoe-Syndrom. OfficeBP = Ambulant gemessener Blutdruck. 24-h BP = Langzeitblutdruck. GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Dabei zeigt sich in der Untergruppe – analog zum Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 1) – kein signifikanter Unterschied zwischen den Respondern und Non-Respondern. Die einzige Ausnahme dabei stellt wie im Gesamtkollektiv aller 88 Denervationspatienten der systolische OfficeBP-Wert dar (R: 170.5 ± 17.3 mmHg; Non-R: 160.1 ± 18.9 mmHg; p < 0.05).

3.6.1 Einfluss der RDN auf das C-reaktive Protein

Im Folgenden wird der Effekt der RDN auf die Veränderung des C-reaktiven Proteins (CRP), genutzt als unspezifischer Entzündungsmarker, untersucht (Abb. 18).

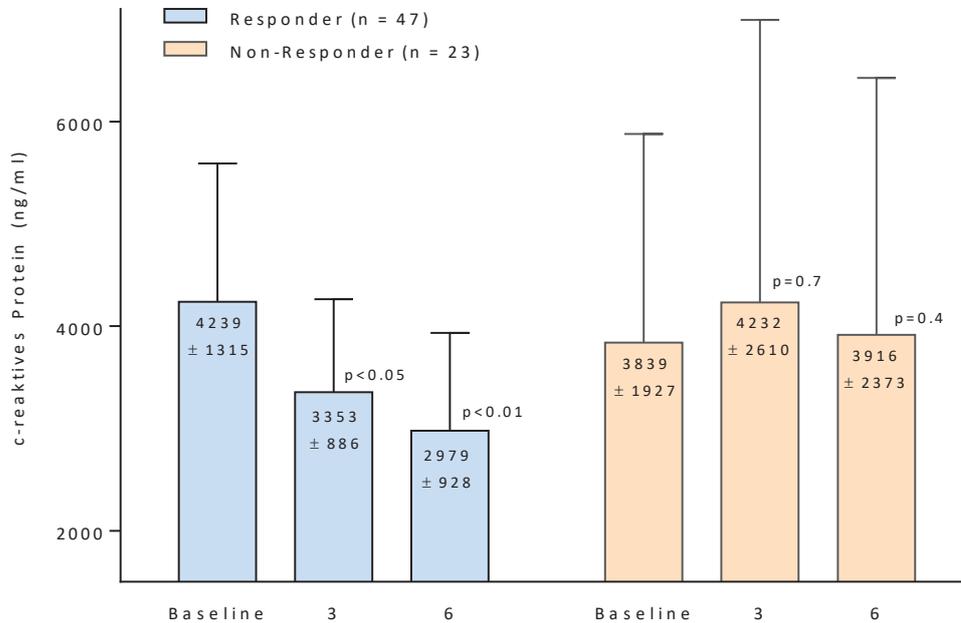


Abb. 18: Veränderung des CRP nach RDN bei den beiden Gruppen Responder und Non-Responder. Bei den Respondern reduziert sich das CRP 3 und 6 Monate nach RDN, bei den Non-Respondern gibt es keine signifikante Veränderung. Zwischen beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Das CRP fällt bei der Responder-Gruppe signifikant ab (3Mon: -885 ± 1465 ng/ml, $p < 0.05$; 6Mon: -1259 ± 1683 ng/ml, $p < 0.01$), bei den Non-Respondern zeigt sich dagegen keine signifikante Veränderung des CRP-Wertes.

Zwischen den beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

3.6.2 Einfluss der RDN auf Interleukin-6

Die Auswirkung der RDN auf das als weiterer Entzündungsparameter genutzte Interleukin-6 (IL-6) wird in Abbildung 19 dargestellt.

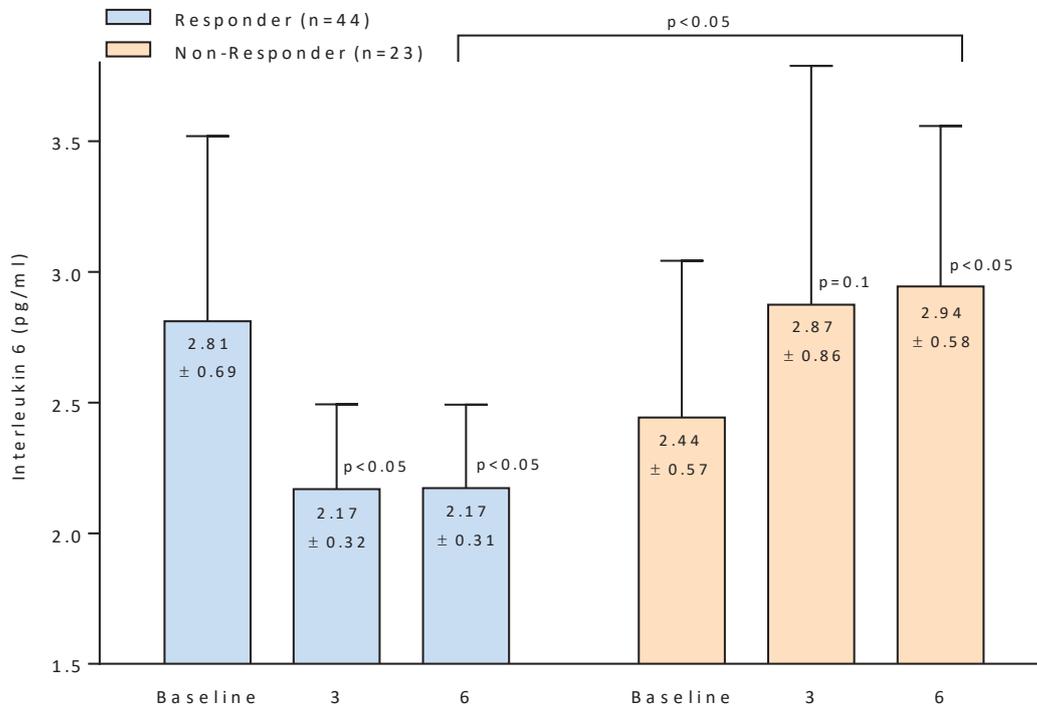


Abb. 19: Veränderung des Interleukin-6 nach RDN bei den Gruppen der Responder und Non-Responder. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion in der Responder-Gruppe 3 und 6 Monate nach RDN, bei den Non-Respondern zeigt sich ein signifikanter Anstieg 3 Monate nach RDN. Zwischen den Gruppen ist das IL-6 bei 6 Monaten nach RDN signifikant unterschiedlich.

Das Interleukin-6 reduziert sich in der Responder-Gruppe signifikant bei 3 und 6 Monaten nach RDN (3Mon: -0.64 ± 1.2 pg/ml, $p < 0.05$; 6Mon: -0.64 ± 1.1 pg/ml, $p < 0.05$). Bei den Non-Respondern hingegen zeigt sich eine signifikante Erhöhung des Entzündungsparameters 6 Monate nach RDN ($+0.5 \pm 1.6$ pg/ml, $p < 0.05$).

Zwischen den beiden Gruppen sind nur die Werte zur 6-Monats-Visite signifikant unterschiedlich (R: 2.2 ± 1.1 pg/ml; Non-R: 2.9 ± 1.4 pg/ml; $p < 0.05$).

3.6.3 Einfluss der RDN auf den Tumornekrosefaktor alpha

Das hauptsächlich von Makrophagen ausgeschüttete Zytokin Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), hier genutzt als zusätzlicher Entzündungsmarker, zeigt in beiden Gruppen Responder vs. Non-Responder keine signifikante Veränderung vom Baseline-Wert. Auch zwischen den beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 6).

		Baseline	3 Monate	6 Monate
TNF- α (pg/ml)	Responder	2.7 \pm 2.1	2.6 \pm 2.2	2.6 \pm 2.2
	Non-Responder	2.5 \pm 1.5	2.3 \pm 0.9	2.3 \pm 1.0

Tabelle 6: Verlauf des Entzündungsparameter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) bis 6 Monate nach Denervation zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung.

3.7 Salzsensitivität

Eine erhöhte Salzaufnahme führt bei einigen Menschen u. A. über eine erhöhte Vasopressin-Freisetzung und über Veränderungen der Gefäßwände (siehe Kapitel 1.5) zu einer Blutdruckerhöhung (= Salz-sensitive Patienten), bei anderen jedoch nicht (= Salz-resistente Patienten).

Im Folgenden wird untersucht, wie sich der Blutdruck bei den als Salz-sensitiv bzw. Salz-resistent eingeteilten Patienten verhält und ob die Salzsensitivität einen Einfluss auf das Ergebnis bzw. die Effektivität der renalen Denervation hat.

Deshalb wird aus dem gesamten Patientenkollektiv eine Untergruppe mit 37 Patienten gebildet, deren Salzsensitivität mit dem Salzbluttest (SBT) bestimmt wurde (72). Diese werden in Salz-sensitive (ESS < 4) und Salz-resistente (ESS ≥ 4) Patienten eingeteilt (Tabelle 7).

	Salz-sensitiv (n=15)	Salz-resistent (n=22)	
Alter	57.3 ± 11	63.7 ± 9.2	p=0.06
< 65	12 (80.0%)	11 (50.0%)	p=0.1
Sex m/f	09. Jun	14. Aug	p=0.9
BMI (kg/m ²)	31.4 ± 5.5	31.4 ± 4.6	p=0.9
Antihypertensiva	5.7 ± 1.3	5.5 ± 1.9	p=0.8
Diabetes (Typ 1 und 2)	7 (46.7%)	8 (36.4%)	p=0.6
OSAS	9 (60.0%)	19 (86.4%)	p=0.2
Responder	9 (60.0%)	13 (59.1%)	p=0.9
OfficeBP systolisch (mmHg)	171.7 ± 15.4	167.5 ± 16.6	p=0.4
OfficeBP diastolisch (mmHg)	91.8 ± 14.8	90.5 ± 15.4	p=0.8
24-h BP systolisch (mmHg)	156.1 ± 19.8	157 ± 14.9	p=0.9
24-h BP diastolisch (mmHg)	88.9 ± 8.3	85.4 ± 12.8	p=0.4
Creatinin (mg/dl)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.3	p=0.8
GFR CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	79.7 ± 25.9	74.5 ± 19.2	p=0.5
Cystatin C (mg/l)	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.3	p=0.8
eGFR (Cystatin C) (ml/min/ 1.73m ²)	81.3 ± 30.3	86.6 ± 24.4	p=0.6
Harnstoff (mg/dl)	38.6 ± 11.9	38 ± 15.6	p=0.9
Mikroalbuminurie (mg/dl)	201.3 ± 347.2	98.6 ± 240.7	p=0.3
Natrium (mmol/l)	141.9 ± 2.5	141.3 ± 2.6	p=0.5
Kalium (mmol/l)	4.0 ± 0.4	4.0 ± 0.4	p=0.7
Glucose (mg/dl)	133.6 ± 41.9	143 ± 55	p=0.6
HbA1c (%)	6.5 ± 1.6	6.4 ± 1.5	p=0.8
c-Peptid (µg/l)	4.6 ± 3.6	4.1 ± 1.9	p=0.6
Aldosteron (pg/ml)	77 ± 54.1	114.1 ± 74.8	p=0.1
Renin (pg/ml)	22.8 ± 32.2	14.9 ± 28.5	p=0.5
Metanephrin (ng/l)	38.8 ± 14.2	42.5 ± 15.4	p=0.5
Normetanephrin (ng/l)	73.0 ± 20.1	64.8 ± 25.3	p=0.3
Cholesterin (mg/dl)	195.5 ± 27	194.9 ± 41.9	p=0.9
HDL (mg/dl)	44.8 ± 14.5	49.0 ± 13.5	p=0.4
LDL (mg/dl)	127.1 ± 26.7	128.1 ± 51.8	p=0.9
NT-pro-BNP (pg/ml)	586.2 ± 960.1	266.5 ± 447.6	p=0.2

Tabelle 7: Patientencharakteristika der Subgruppe Salzsensitivität in den Gruppen Salz-sensitiv vs. Salz-resistent. (aus (76)). Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. BMI = Body-mass index. OSAS = Obstruktives-Schlafapnoe-Syndrom. OfficeBP = Ambulant gemessener Blutdruck. 24-h BP = Langzeitblutdruck. GFR = glomeruläre Filtrationsrate. eGFR = estimated GFR. HbA1c = glykiertes Hämoglobin C. HDL = high density Lipoprotein. LDL = low density Lipoprotein.

3.7.1 Einfluss der Salzsensitivität auf die RDN

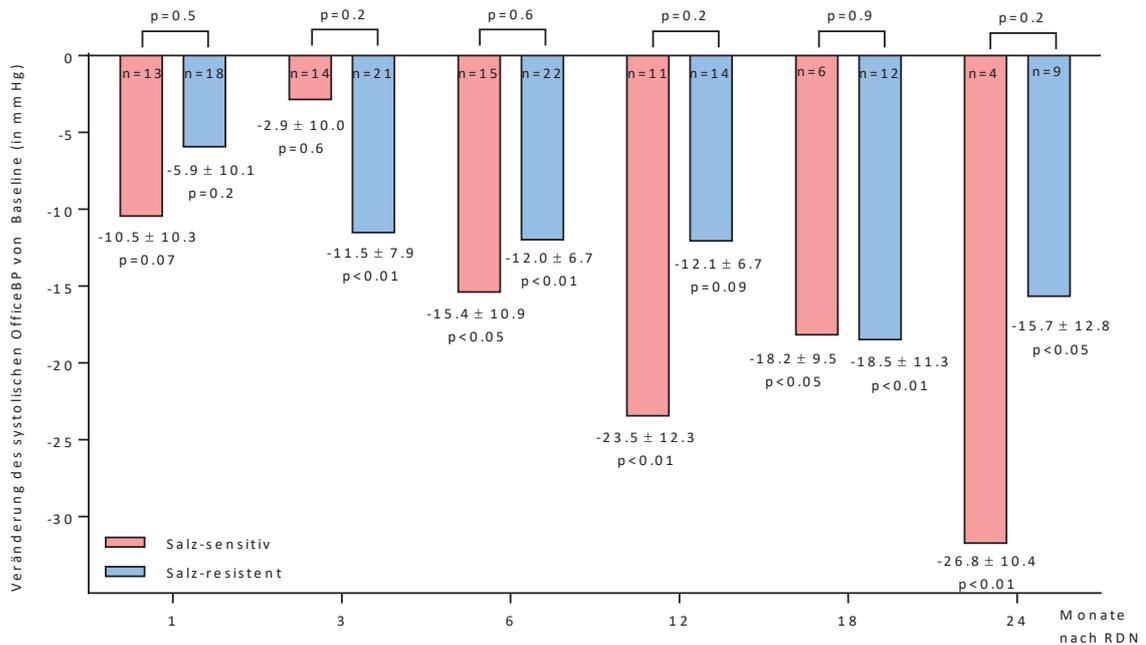


Abb. 20: Veränderung des systolischen OfficeBP bei den Gruppen Salz-sensitiv und Salz-resistent. (aus (76)) Bei der Salz-sensitiven Gruppe zeigt sich 6, 12, 18 und 24 Monate nach RDN eine signifikante Blutdruckreduktion, bei den Salz-resistenten Patienten 3, 6, 18 und 24 Monate nach RDN. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. OfficeBP = ambulant gemessener Blutdruck.

Der Verlauf des systolischen OfficeBP bei Salz-sensitiven bzw. Salz-resistenten Patienten, dargestellt in Abbildung 20, verhält sich ähnlich zum Blutdruckverlauf bei dem gesamten Patientenkollektiv. In beiden Gruppen fällt der systolische OfficeBP signifikant ab (SS: ab 6-Monats-Visite mind. $p < 0.05$; SR: ab 3-Monats-Visite mind. $p < 0.05$).

Zwischen den Gruppen gibt es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied (Baseline: SS: 171.7 ± 14.7 mmHg; SR: 167.5 ± 16.6 mmHg; $p = 0.5$).

Die Klassifizierung der Patienten in Salz-sensitiv und Salz-resistent erfolgt anhand der mit dem SBT bestimmten erythrozytären Salzsensitivität. Um zu überprüfen, ob die Blutdruck-Veränderung nach RDN direkt mit der erythrozytären Salzsensitivität (ESS) korreliert (und nicht nur mit der Einteilung in Salz-sensitiv und Salz-resistent), wurde im Folgenden der ESS mit den entsprechenden Blutdruck-Änderungen des systolischen OfficeBP und 24h-Langzeitblutdrucks 6 Monate nach RDN korreliert (Abb. 21).

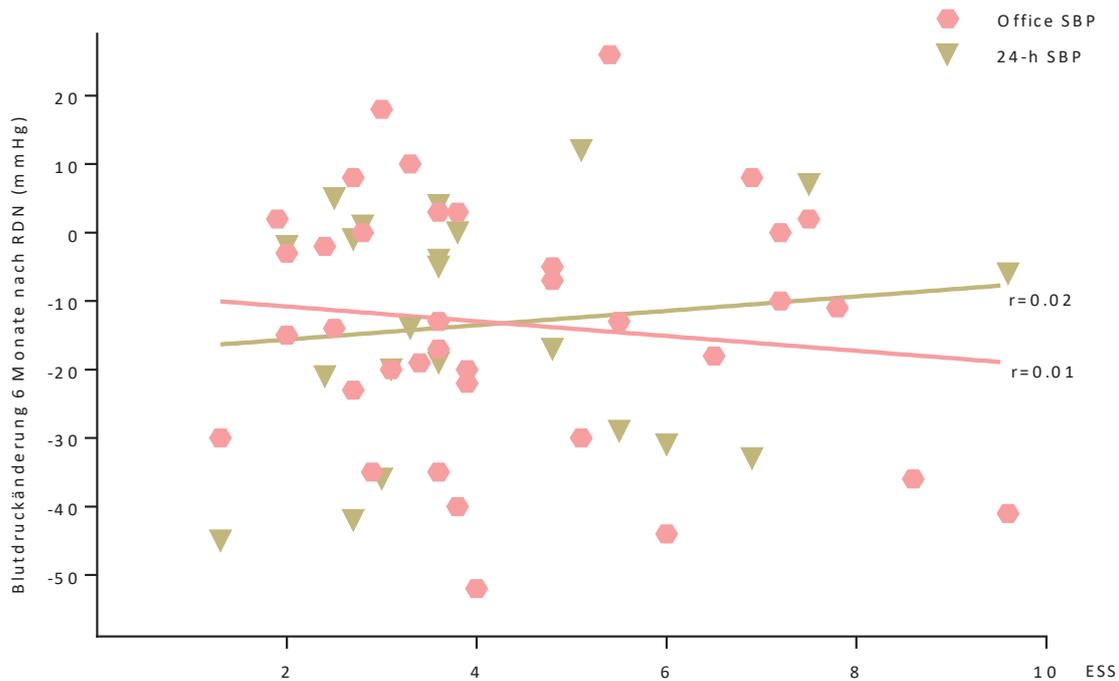


Abb. 21: Blutdruckänderung des systolischen OfficeBP und 24-h Langzeitblutdrucks 6 Monate nach Denervation, aufgetragen gegen den ESS. (aus (76)) Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen dem ESS und der Blutdruckänderung. ESS = erythrozytäre Salzsensitivität. SBP = systolischer Blutdruck.

Dabei gibt es keine signifikante Korrelation des ESS sowohl mit der systolischen OfficeBP-Änderung 6 Monate nach Denervation ($r=0.01$, $p=0.5$), als auch mit der mittleren systolischen 24h-Langzeitblutdruck-Änderung ($r=0.02$, $p=0.3$).

3.7.2 Einfluss der Salzsensitivität auf weitere Parameter nach RDN

Wie in Tabelle 8 dargestellt, zeigen alle anderen erhobenen Parameter (Blutwerte, Entzündungsparameter, Medikamente, OSAS etc.) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Salz-sensitiven und Salz-resistenten Patienten.

		Baseline	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
Natrium (mmol/l)	SS	141,9 ± 2,5	141,6 ± 3,2	141,7 ± 1,5	140,6 ± 3,9	142,3 ± 2,2	142,2 ± 2,3
	SR	141,3 ± 2,6	141 ± 3,2	139,3 ± 3,1	139,8 ± 2,5	138,8 ± 3,2	140,6 ± 1,6
Kalium (mmol/l)	SS	4 ± 0,4	4,1 ± 0,6	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,8	4,5 ± 0,6
	SR	4 ± 0,4	4 ± 0,4	4 ± 0,4	4 ± 0,4	4 ± 0,3	3,8 ± 0,5
Hämoglobin (g/dl)	SS	13,9 ± 0,9	13,6 ± 0,8	13,4 ± 0,8	13,8 ± 1,3	14 ± 1,2	13,5 ± 1,4
	SR	14,2 ± 1,3	14 ± 1,3	14,2 ± 1,5	13,8 ± 1,4	14,2 ± 1	14 ± 1,3
Creatinin (mg/dl)	SS	1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,6
	SR	1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3
GFR CKD-EPI ml/min/1.73m ²	SS	79,7 ± 25,9	76,3 ± 25	73,8 ± 23,7	67 ± 21,6	68,3 ± 26,1	65,8 ± 24,2
	SR	74,5 ± 19,2	68 ± 18,7	71,8 ± 16,2	70,2 ± 18,6	64,9 ± 19,5	68,9 ± 18,4
Harnstoff (mg/dl)	SS	38,6 ± 11,9	38,4 ± 13,6	43 ± 17	46,8 ± 18,2	49,2 ± 17,9	57 ± 26,3
	SR	38 ± 15,6	40,7 ± 18,4	38,3 ± 11,9	40 ± 13,8	44,6 ± 16,1	35,6 ± 7,2
Mikroalbuminurie (mg/dl)	SS	201,3 ± 347,2	243,4 ± 415,9	159,8 ± 304,8	71,7 ± 102,3	143,3 ± 328,3	113,8 ± 247,3
	SR	98,6 ± 240,7	155,8 ± 493,2	57,4 ± 113,4	38,3 ± 76,8	27,1 ± 47,1	19,6 ± 19,7
Creatinin im Urin (mg/dl)	SS	73,9 ± 46,7	82,4 ± 75,2	84,1 ± 58,7	69,2 ± 42,4	63,5 ± 20,4	54,1 ± 25
	SR	87,1 ± 73,7	99,3 ± 58,8	75,3 ± 51	101,3 ± 66,9	92,5 ± 72,8	62,8 ± 31,7
Cystatin C (mg/l)	SS	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3
	SR	1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1 ± 0,2
eGFR (Cystatin C) (ml/min/1.73m ²)	SS	81,3 ± 30,3	82,9 ± 31,1	75,3 ± 22,5	68,1 ± 30,7	74,3 ± 24,9	76,3 ± 17,7
	SR	86,6 ± 24,4	77,2 ± 19	82 ± 20,9	77,7 ± 16,8	73,8 ± 27,6	79,8 ± 16,4
Glucose (mg/dl)	SS	133,6 ± 41,9	155,5 ± 87,8	149,6 ± 52	149 ± 118,4	110,7 ± 15,7	122 ± 51,9
	SR	143 ± 55	118,1 ± 27,8	139,5 ± 41,8	124 ± 35,8	124,6 ± 32,8	109,1 ± 23,7
HbA1c (%)	SS	6,5 ± 1,6	6,9 ± 2,2	6,2 ± 1,3	6,4 ± 1,7	5,7 ± 0,7	5,7 ± 0,9
	SR	6,4 ± 1,5	6,2 ± 0,8	6,3 ± 1,2	6,4 ± 1,2	6 ± 0,9	5,8 ± 0,6
Insulin (mU/l)	SS	32 ± 52	33,5 ± 37	26,3 ± 24,8	31,7 ± 52,6	34,4 ± 19,7	32,6 ± 16,2
	SR	22,1 ± 14,9	26,2 ± 24,2	27 ± 22,1	18,8 ± 8,9	19,5 ± 10,7	31 ± 26
c-Peptid (µg/l)	SS	4,6 ± 3,6	5 ± 3	4,8 ± 2,2	5 ± 4,5	6,9 ± 2,6	5,5 ± 2,4
	SR	4,1 ± 1,9	4,4 ± 2,3	4,3 ± 1,9	3,7 ± 1,3	3,8 ± 1,6	4,5 ± 2,4
HOMA-Index (dimensionslos)	SS	11 ± 14,6	9,6 ± 7,7	5 ± 3,2	9,7 ± 14,1	8,7 ± 5,2	12,5 ± 3,2
	SR	8 ± 6,7	10,4 ± 12,9	12,3 ± 12,3	6,2 ± 4,4	8,1 ± 5,6	6,2 ± 3,7
Aldosteron (pg/ml)	SS	77 ± 54,1	71 ± 44,3	101,8 ± 115,5	98,1 ± 71,2	82 ± 63,2	104,8 ± 71,5
	SR	114,1 ± 74,8	124,6 ± 96,5	129,1 ± 101,6	145,9 ± 75,6	142,9 ± 84,1	142,1 ± 52
Renin (pg/ml)	SS	22,8 ± 32,2	179 ± 400,2	196,4 ± 526,1	148,7 ± 254,6	37,6 ± 26,4	253,3 ± 442,8
	SR	14,9 ± 28,5	51,8 ± 144,8	62 ± 140,5	51,2 ± 88,8	157,3 ± 307,1	18,4 ± 10,9
ARQ (dimensionslos)	SS	12,3 ± 15,5	10,2 ± 11,8	6 ± 8,9	3,6 ± 6,9	5,3 ± 8,3	4,1 ± 6,6
	SR	26,1 ± 21,7	35,1 ± 42,5	19,4 ± 19,2	18,6 ± 18,7	9,9 ± 15,9	10,9 ± 6,6
Cholesterin (mg/dl)	SS	195,5 ± 27	185,5 ± 26,3	180,2 ± 26,6	208,3 ± 51,8	184,3 ± 28,8	174,2 ± 41,3
	SR	194,9 ± 41,9	186,5 ± 45,7	189,3 ± 38,1	187,3 ± 44	186,3 ± 40,9	174,8 ± 32,8
HDL (mg/dl)	SS	44,8 ± 14,5	47,9 ± 14,4	46,2 ± 11,7	47,7 ± 14,4	39,4 ± 5,2	38,6 ± 8,4
	SR	49 ± 13,5	52,6 ± 17,4	53,8 ± 16,4	52,4 ± 13,8	48,9 ± 16,9	53 ± 11,6
LDL (mg/dl)	SS	127,1 ± 26,7	122,5 ± 25,1	117,2 ± 26,8	131,8 ± 34,5	130,4 ± 31,8	117,6 ± 37,9
	SR	128,1 ± 51,8	116,7 ± 43,1	115,9 ± 35,3	122 ± 40,5	125,1 ± 37,9	121,9 ± 19,7
NT-pro-BNP (pg/ml)	SS	586,2 ± 960,1	479,4 ± 719,3	566,8 ± 832,1	385,9 ± 612,4	197,4 ± 300,8	54,7 ± 7,1
	SR	266,5 ± 447,6	238,3 ± 386,6	231,9 ± 332,4	278,1 ± 568,3	363,4 ± 796,4	424,5 ± 1004,8
Metanephrin (ng/l)	SS	38,8 ± 14,2	47,6 ± 28,5	48,1 ± 20,2	44,3 ± 17,1	40,5 ± 11,2	54 ± 15,1
	SR	42,5 ± 15,4	38 ± 9,8	39,2 ± 12,8	34,2 ± 16,3	47,5 ± 12,2	35,9 ± 13
Normetanephrin (ng/l)	SS	73 ± 20,1	74,9 ± 23,3	72,2 ± 25	82,6 ± 37	70 ± 27,7	62 ± 7,1
	SR	64,8 ± 25,3	73,8 ± 43,6	67,5 ± 29,5	64,5 ± 33,5	76,4 ± 19,6	65,4 ± 27,5
CRP (ng/ml)	SS	4490 ± 4888	2816 ± 3268	1626 ± 1605	-	-	-
	SR	4391 ± 4782	4948 ± 6942	4487 ± 6411	-	-	-

TNF-alpha (pg/ml)	SS	3,1 ± 1,9	2,7 ± 1	2,5 ± 0,9	-	-	-
	SR	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,9	-	-	-
Interleukin-6 (pg/ml)	SS	3,4 ± 1,7	2,4 ± 1,7	2,2 ± 1	-	-	-
	SR	2,8 ± 2,5	2,8 ± 2,1	2,6 ± 1,5	-	-	-
Medikamente (Anzahl)	SS	5,7 ± 1,3	5,8 ± 1,7	5,4 ± 1,8	5,3 ± 1,8	5 ± 1,9	6 ± 1,7
	SR	5,5 ± 1,9	5,1 ± 1,7	5 ± 1,8	4,7 ± 1,3	4,1 ± 1	4,6 ± 1,2
Resistance-Index (dimensionslos)	SS	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0
	SR	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1

Tabelle 8: Übersicht der gemessenen Parameter der Subgruppe Salzsensitivität zwischen den Gruppen Salz-sensitiv und Salz-resistent. Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. GFR = glomeruläre Filtrationsrate. eGFR = estimated GFR. HbA1c = glykiertes Hämoglobin C. HDL = high density Lipoprotein. LDL = low density Lipoprotein. NT-pro-BNP = n-terminales Propeptid B-natriuretisches Peptid. HOMA = Homeostasis Model Assessment. ARQ = Aldosteron-Renin-Quotient. CRP = C-reaktives Protein. TNF-alpha = Tumornekrosefaktor alpha.

3.7.3 Vergleich des Salzbluttestes mit dem Indiana University Inpatient Protocol

Vergleicht man die Methoden zur Bestimmung der Salzsensitivität, also das Ergebnis des SBT mit dem Ergebnis des *Indiana University Inpatient Protocol*, zeigt sich bei dem kleinem Patientenkollektiv (n = 3) ein Trend der Übereinstimmung beider Testergebnisse (Tabelle 9).

	ESS	<i>Indiana University Inpatient Protocol</i>
Patient 1	3,6 (SS)	7 mmHg (unbestimmt)
Patient 2	1,9 (SS)	8 mmHg (unbestimmt)
Patient 3	9,6 (SR)	11 mmHg (SR)

Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse des SBT und des Indiana University Inpatient Protocols. ESS = erythrozytäre Salzsensitivität. SS = Salz-sensitiv. SR = Salz-resistent.

4 Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist der weltweit häufigste Risikofaktor für Morbidität und Mortalität (3). Trotz einer Vielzahl gut wirksamer und verträglicher Antihypertensiva erreichen nur ca. 37 % der Hypertoniker den angestrebten Zielblutdruck. Insbesondere für die Patienten, die unter einer therapierefraktären Hypertonie leiden, sind medikamentöse Therapiealternativen nötig.

Das Prinzip der renalen Denervation beruht darauf, dass bei verschiedensten hypertensiven Krankheitsbildern eine sympathische Überaktivität nachgewiesen wurde (14, 15, 17). Durch die dauerhafte Durchtrennung der afferenten und efferenten Nervenfasern der Niere erhofft man sich eine Aktivitätsminderung des Sympathikus und in Folge dessen eine Blutdrucksenkung. Dabei soll die renale Denervation additiv zur medikamentösen Therapie in der Behandlung der therapierefraktären Hypertonie eingesetzt werden.

Obwohl die operative Denervierung der Niere bereits in den 1950er Jahren eingesetzt wurde (32) und sogar gezeigt werden konnte, dass die Sympathektomie bei resistenter Hypertonie die Mortalität deutlich senken konnte (84), geriet das Verfahren in Vergessenheit und wurde erst in den letzten Jahren als interventionelle Methode wieder aufgegriffen. Die ersten großen multizentrischen (HTN-1 (44)) und randomisierten (HTN-2 (45)) Vergleichsstudien zeigten vielversprechende Ergebnisse, sodass eine große multizentrische, randomisierte und sham-kontrollierte Blindstudie (HTN-3) das Verfahren vollends etablieren sollte (48). Überraschenderweise zeigte sich nach 6 Monaten sowohl in der Denervationsgruppe, als auch in der Kontrollgruppe eine signifikante Blutdruckreduktion um jeweils 11 mmHg; das primäre Endziel der Studie wurde somit nicht erreicht (48).

Für das negative Ergebnis gibt es einige Erklärungsansätze: zum einen die Abweichung der Medikation vom Studienprotokoll, zum anderen der Einfluss der Patienten afroamerikanischer Herkunft. Des Weiteren scheinen prozedurale Mängel eine wichtige Rolle zu spielen: nur bei drei Viertel aller Patienten wurden alle vier Quadranten der Nierenarterie abladiert, außerdem hatten einige Patienten die empfohlene Anzahl von vier bis sechs Ablationspunkte pro Nierenarterie nicht erreicht. Auch die geringe Erfahrung der behandelnden Zentren scheint für das negative Ergebnis der HTN-3 Studie mit ursächlich zu sein, so wurden die 535 Behandlungen von 111 Ärzten durchgeführt (50).

Insofern scheint die geeignete Patientenauswahl für die Denervation von großer Bedeutung für den Erfolg der Blutdrucksenkung zu sein. Wünschenswert wäre, schon im Vorfeld durch zielgerichtete Diagnostik nur solche Patienten zu abladiere, die mit einer hohen

Wahrscheinlichkeit mit einer signifikanten Blutdrucksenkung reagieren und so die Responder-Rate von ca. 64% zu erhöhen.

4.1 Einfluss der RDN auf den Blutdruck

Um potentielle Non-Responder zu erkennen und von vornherein von der Intervention auszuschließen, ist in Düsseldorf vor der Denervation eine umfangreiche Vorbereitung erfolgt. Dabei wurden die Patienten nach den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention – Deutsche Hochdruckliga e.V. gescreent. Dazu gehört der Ausschluss sekundärer Ursachen der Hypertonie wie eine Nierenarterienstenose, ein Conn- bzw. Cushing-Syndrom und der Ausschluss eines Schlafapnoesyndroms. Zusätzlich wurde eine stabile Medikation über mindestens vier Wochen mit mindestens drei Antihypertensiva, davon ein Diuretikum, angestrebt. Erst wenn die Blutdruckwerte in der Langzeitmessung die therapierefraktäre Hypertonie bestätigten, wurden die Patienten zur Denervation zugelassen.

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv zeigte sich insgesamt eine signifikante Reduktion des ambulant gemessenen Blutdrucks nach 6 Monaten um $-17/-8$ mmHg, nach 12 Monaten um $-20/-10$ mmHg und nach 24 Monaten um $-24/-11$ mmHg. Diese Blutdruckreduktion ist ähnlich der Ergebnisse der publizierten Vorgängerstudien. In der HTN-2 Studie wurde an 52 Patienten eine Blutdruckreduktion um $-32/-12$ mmHg nach 6 Monaten nachgewiesen (45), nach 12 Monaten betrug diese $-28/-11$ mmHg (46). Die deutlich größere HTN-3 Studie mit 361 denervierten Patienten zeigte eine Blutdruckreduktion um $-14/-6$ mmHg nach 6 Monaten (48), nach 12 Monaten lag diese bei $-15/-6$ mmHg (85). Die Düsseldorfer Blutdruckreduktionen sind also geringer als die überschätzt geltenden Ergebnissen der frühen HTN-1 und -2 Studien (86). Jedoch zeigen sich deutlich höhere Blutdrucksenkungen als in beiden Gruppen der HTN-3 Studie, dies liegt mutmaßlich an der gründlicheren Patientenselektion und an der Erfahrung der durchführenden Interventionisten.

Mit der Veränderung des Langzeit-Blutdrucks verhält es sich ähnlich wie zur publizierten Studienlage. Der Gesamt-Langzeitblutdruck fällt in der Düsseldorfer Kohorte nach 12 Monaten insgesamt um $-11/-8$ mmHg, vergleichbar mit der Blutdruckreduktion der HTN-3 Studie ($-8/-5$ mmHg, (85)). Es ist allgemeiner Konsens, dass die Langzeitblutdruckmessungen im Vergleich zu den ambulanten Blutdruckmessungen deutlich geringere

absolute Änderungen vorweisen und etwa 50% der ambulanten Blutdruckänderung entsprechen (87).

Der Anteil der Responder, also derjenigen Patienten, die nach 6 Monaten eine Blutdruckreduktion um 10 mmHg oder mehr haben, lag bei 64.7 %. Dies deckt sich wieder mit den Ergebnissen der Vorgängerstudien, zum Beispiel betrug der Anteil der Responder in der HTN-3 Studie ca. 68% (48). Unklar ist weiterhin, wieso etwa 35% der Patienten nicht bzw. nur unzureichend auf die Denervation ansprechen.

Es wird vermutet, dass durch den Studieneinschluss ausgelöste bessere Compliance bzw. Medikamentenadhärenz eine wesentliche Rolle spielt (88). Erst durch den Studieneinschluss wird einigen Patienten so die Relevanz der richtigen Blutdruckeinstellung bewusst, die ihnen vorher aufgrund fehlender subjektiver Beschwerden gefehlt hat. Eine sog. Weißkittelhypertonie, die insbesondere in den ersten fünf Minuten besonders stark ausgeprägt ist (89), kann die Responder-Rate verfälschen, da diese sich nur auf den ambulant gemessenen Blutdruck bezieht. Jedoch zeigt nicht nur die Düsseldorfer Patientenkohorte, dass sich bei den Respondern auch der Langzeitblutdruck signifikant reduziert, während bei den Non-Respondern keine Änderungen gezeigt werden konnte. Dabei gilt der Langzeit-Blutdruck als besser geeignet, um den „wahren“ Blutdruck des Patienten zu messen (90).

Leider gibt es bis heute kein zuverlässiges Verfahren, um den technischen Erfolg der Denervation in vivo nachweisen zu können. Deshalb könnte bei den Non-Respondern einfach keine suffiziente Trennung der Nierennervenfasern stattgefunden haben. Dabei sind prozedurale Mängel in der Düsseldorfer Patientengruppe weniger wahrscheinlich, da nur zwei verschiedene Radiologen alle 88 Denervationen ausführten und so über eine ausreichende Erfahrung verfügten. Außerdem wurde streng darauf geachtet, pro Nierenarterie mindestens vier, häufig jedoch sechs Ablationspunkte zu wählen, die zirkulär alle vier Quadranten der Nierenarterie abdecken.

Anscheinend fällt die Blutdruckreduktion umso stärker aus, je höher der Baseline-Blutdruck der Patienten ist, was auf eine gründliche Patientenselektion zurückzuführen ist (75). Es zeigt sich in der Düsseldorfer Kohorte eine deutlich höhere Blutdruckreduktion der Patienten, die einen Baseline-Blutdruck über 160 mmHg haben, hier fällt der systolische Blutdruck im Mittel um 22.5 ± 5.9 mmHg; bei den Patienten unter 160 mmHg zeigt sich keine signifikante Blutdruckänderung. Analog dazu sind die Ergebnisse der HTN-3 Studie, hier zeigt sich bei der Patientengruppe mit einem Baseline-Blutdruck über 160 mmHg eine Reduktion um -21.4 mmHg, bei der Baseline-Gruppe mit 140-159 mmHg eine Reduktion

um -4.6 mmHg und bei der Baseline-Gruppe unter 140 mmHg sogar einen Blutdruckanstieg um +14.2 mmHg (48).

Dies soll die Relevanz der strengen und gründlichen Patientenselektion betonen, um eine möglichst hohe Responder-Rate zu erhalten. Deshalb stellt die renale Denervation laut Expertenkonsens aktuell lediglich die „ultima ratio“ in der Behandlung der therapierefraktären Hypertonie dar (91).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass der diastolische ambulant gemessene Blutdruck bei Patienten unter 65 Jahren nach renaler Denervation im Mittel um -13.9 ± 2.9 mmHg signifikant abfällt. Bei den über-65-Jährigen zeigt sich hingegen keine Änderung. Dies liegt in erster Linie an der Gefäßsteifigkeit im höheren Alter mit Ausprägung einer systolischen Hypertonie. Physiologisch ist eine zunehmende aortale Steifigkeit durch Fragmentierung des Elastins, Einbau von Kollagen und Kalzifikationen der Aorta bedingt. Dadurch kommt es zu einer zunehmenden Verlagerung der reflektierten Pulswelle in die Systole, klinisch resultiert eine systolische Hypertonie (92). Einige Denervations-Studien setzen hier an und messen die Gefäßsteifigkeit mittels der Pulswellengeschwindigkeit. Okon et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einer niedrigeren Pulswellengeschwindigkeit mit einer höheren Blutdrucksenkung auf die Denervation ansprechen (93). Die Pulswellengeschwindigkeit könnte somit ein weiteres Auswahlkriterium für die Selektion der Patienten für die renale Denervation darstellen.

Weitere Einflüsse und mögliche Ursachen für den Erfolg der RDN sowie weitere mögliche Auswahlkriterien für den geeigneten Denervationspatienten werden im Folgenden diskutiert.

4.2 Einfluss der RDN auf die Nierenfunktion

Obwohl die renale Denervation nur in etwa zwei Drittel der Fälle zu einer gewünschten Blutdruckreduktion geführt hat, muss die Sicherheit des Verfahrens hervorgehoben werden. Sowohl in den HTN-2 und HTN-3 Studien sowie in weitere kleine Vorgängerstudien zeigen sich keine Einschränkungen in der Nierenfunktion nach der Prozedur (77). Campese et al. konnten sogar zeigen, dass die renale Denervation im Rattenmodell die Progression der chronischen Niereninsuffizienz verlangsamt (26).

Auch in der Düsseldorfer Kohorte gab es nach der renalen Denervation keine signifikante Änderung der gemessenen Nierenfunktionsparameter Cystatin C, Harnstoff, Mikroalbuminurie und Creatinin im Urin. Selbst bei Patienten, deren Nierenfunktion bereits leicht-gradig eingeschränkt war, konnte keine weitere Verschlechterung durch die renale Denervation nachgewiesen werden.

Es gibt jedoch einen signifikanten Abfall der GFR nach CKD-EPI zur 1-, 3- und 12-Monats-Visite. Bei den Non-Respondern zeigt sich dagegen keine signifikante GFR-Änderung. Der GFR-Abfall nach 12 Monaten geht dabei mit -3,5 ml/min über die altersbedingte normale GFR-Reduktion um ca. 1 ml/min pro Jahr hinaus (94).

Es ist unklar, warum sich die errechnete GFR aus dem gemessenen Creatinin reduziert, die errechnete GFR aus dem gemessenen Cystatin C jedoch nicht signifikant verändert. Möglicherweise wird der Effekt der GFR-Reduktion alleine durch die Creatinin-Bestimmung überschätzt. Um eine möglichst genaue Aussage über die Nierenfunktion treffen zu können, sollten deshalb beide Parameter betrachtet werden (95). Des Weiteren konnte keine der Vorgängerstudien einen negativen Effekt der renalen Denervation auf die Nierenfunktion, insbesondere auf die GFR errechnet aus dem Blut-Creatinin, nachweisen.

Es ist auch denkbar, dass die GFR-Reduktion durch den nephrotoxischen Effekt von jodhaltigem Kontrastmittel, das während der Prozedur verabreicht wurde, zu erklären ist.

Eine abschließende Wertung, ob es sich tatsächlich um eine relevante GFR-Reduktion handelt, oder nur eine zu vernachlässigende statistische Signifikanz vorliegt, ist aktuell aufgrund der noch zu geringen Datenlage nicht möglich.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass sich der resistance index (RI) der Nieren nicht signifikant verändert. In der Düsseldorfer Kohorte konnte lediglich ein signifikant höherer RI in der Gruppe der über-65-Jährigen gegenüber den unter-65-Jährigen gemessen werden,

dies lässt sich durch den erwartungsgemäßen altersbedingten RI-Anstieg begründen (96).

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu einer Vorgängerstudie, in der eine signifikante Reduktion des *resistance index* 3 und 6 Monate nach Denervation gezeigt werden konnte (77). Eine Ursache dafür ist nicht ersichtlich. Die Patientendaten beider Studien sind sehr ähnlich (Patientenalter, Anteil Diabetesprieten, Blutdruckreduktion etc.).

Weil der *resistance index* in den meisten Studien nicht bestimmt wird, liegen zu einer abschließenden Beurteilung des möglichen Effekts nach renaler Denervation nicht genügend Daten vor.

4.3 Einfluss der RDN auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel

Man geht davon aus, dass eine erhöhte sympathische Aktivität neben dem Hypertonus mit weiteren Veränderungen, wie einer verminderten Glukosetoleranz bei Insulinresistenz (52) und einem metabolischen Syndrom (53), assoziiert sind.

In der Düsseldorfri Patientenkohorte gibt es keinen signifikanten Einfluss der renalen Denervation auf den Glucosestoffwechsel (gemessen durch Glucose im Blut, HbA1c, Insulin, c-Peptid und HOMA-Index) sowie den Lipidstoffwechsel (Cholesterin, HDL und LDL).

Hier gibt es in der Literatur divergente Ergebnisse. Insbesondere in früheren Studien zur Anfangsphase der renalen Denervation wurde zum Beispiel von Mahfoud et al. an 37 Patienten gezeigt, dass 3 Monate nach renaler Denervation eine Reduktion des Blut-Glucosespiegels sowie des Insulin- und c-Peptid-Levels stattfand (54). Eine tschechische Studie an 51 Patienten zeigt analog zu den Düsseldorfri Ergebnissen keine Änderung des Blut-Glucosespiegels, HbA1c und c-peptid-Levels 12 Monate nach Denervation (97), zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine amerikanische Studie an 29 Patienten mit metabolischem Syndrom (98).

Da auch in der HTN-3 Studie keine Auswirkung auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel gezeigt werden konnte, ist somit von einer Überschätzung der Effekte der renalen Denervation in ihren Anfangsjahren auszugehen. Insbesondere die valideren Langzeitergebnisse, die mittlerweile vorliegen, bestätigen diese Einschätzung.

4.4 Einfluss der RDN auf OSAS und Medikamenteneinnahme

In der Düsseldorfer Patientenkohorte zeigt sich keine signifikante Wechselwirkung zwischen der renalen Denervation und dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS): zu einen scheint die renale Denervation keinen Einfluss auf das Auftreten eines OSAS zu haben, zum anderen zeigen sowohl OSAS- als auch nicht-OSAS-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine unterschiedliche Blutdruckreduktion. Diese Ergebnisse wurden in einer Subgruppenanalyse der HTN-3 Studie bestätigt: hier konnte gezeigt werden, dass bei OSAS- und nicht-OSAS-Patienten sechs Monate postinterventionell eine signifikante Blutdruckreduktion erfolgte ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. (99).

Interessanterweise gab es bei dieser Subgruppenanalyse der HTN-3 Studie einen signifikanten Unterschied in der Reduktion des Blutdrucks bei OSAS-Patienten in der Denervations- und Placebo-Gruppe. Bei OSAS-Patienten reduzierte sich der Blutdruck in der Denervationsgruppe um 17.0 ± 22.4 mmHg, in der Placebo-Gruppe nur um 6.3 ± 26.1 mmHg. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass OSAS-Patienten besser auf die renale Denervation ansprechen. Ursachen dafür sind jedoch unklar. Einschränkend handelt es sich um eine retrospektive Auswertung, sodass zur abschließenden Beurteilung der Hypothese weitere prospektive Untersuchungen erfolgen sollten.

Die Anzahl der eingenommenen Medikamente konnte in der Düsseldorfer Patientenkohorte bei den Respondern in der 12-, 18- und 24-Monats-Visite signifikant reduziert werden, bei den Non-Respondern zeigte sich jedoch keine Änderung. Somit wird die „effektive“ Blutdruckregulation durch die renale Denervation, die meist allein anhand der absolut gemessenen Blutdruckwerte festgemacht wird, möglicherweise unterschätzt. Denn wenn die renale Denervation als kompetitive Blutdrucktherapie zu einer signifikant niedrigeren Medikamenteneinnahme bei gleichzeitig sinkendem Blutdruck führt, kann dies neben verminderten unerwünschten Medikamentenwirkungen auch zu ökonomischen Vorteilen führen. Allerdings muss angemerkt werden, dass nur die absolute Anzahl der eingenommenen Medikamente erfasst wurde, nicht die Dosis an sich.

Einen interessanten Studienansatz, um den Medikamentenbias auszuschalten, wählten De Jager et al.: sie untersuchten die Effekte der renalen Denervation bei 53 Patienten, die keine medikamentöse antihypertensive Therapie erhielten (100). Sie konnten eine ambulant gemessene systolische Blutdruckreduktion um -13.1 mmHg nach 12 Monaten zeigen. Hier laufen aktuell weitere Studien, um ein verzerrtes Ergebnis der Blutdruckveränderung nach renaler Denervation durch die Medikamenteneinnahme auszuschließen (101).

Eine aktuelle multizentrische, randomisierte und sham-kontrollierte Studie ist die RADIANCE-HTN Studie. Die renale Denervation wird mittels einem Ultraschallkatheter durchgeführt (Paradise® System, ReCor Medical Inc., Palo Alto, California, USA). Dabei werden die Patienten in zwei Kohorten aufgeteilt: eine Kohorte ohne antihypertensive Medikation (sog. „SOLO“), die andere mit einer festgelegten Triple-Therapie (sog. „TRIO“). Weitere Studien mit ähnlichem Design und renaler Denervation mittels Radiofrequenzablation sind die „SPYRAL HTN OFF-MED“ (Symplicity Spyral™ System, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) sowie die „REDUCE HTN: REINFORCE“ (Vessix Reduce™ System, Boston Scientific Corp., Marlborough, Massachusetts, USA).

4.5 Einfluss der RDN auf die Entzündungsparameter

Es ist bekannt, dass die arterielle Hypertonie mit einer chronisch erhöhten Inflammation der Gefäßwände mit progressivem Gefäßfunktionsverlust und Arteriosklerose assoziiert ist (55, 102). Eine große Langzeitstudie an ca. 28 000 Frauen konnte zeigen, dass das CRP als Marker der Gefäßwandinflammation besser geeignet ist als LDL-Cholesterin (103). Außerdem scheint die Höhe des CRPs mit dem kardiovaskulären Risiko positiv zu korrelieren (104).

Das Angiotensin-II scheint bei der Verknüpfung von Inflammation und Hypertonie eine wichtige Rolle zu spielen: eine medikamentöse Blockade des Angiotensin-2-Rezeptors hat antiinflammatorische Effekte mit fallenden CRP- und IL-6-Blutspiegeln (58). Da durch den erniedrigten Blutdruck durch die Denervation der Angiotensin-2-Spiegel über eine verminderte Aktivierung des RAAS fällt, kann dies als mögliche Erklärung für die antiinflammatorischen Effekte der renalen Denervation dienen.

In der Düsseldorfer Patientenkohorte zeigte sich eine signifikante Reduktion des CRPs in der Responder-Gruppe von $4,2 \pm 4,6$ ng/dl auf $3,3 \pm 3,1$ ng/dl nach drei Monaten und $2,9 \pm 3,2$ ng/dl nach sechs Monaten, während sich das CRP in der Non-Responder-Gruppe nicht signifikant änderte. Ähnliche Ergebnisse konnte Dörr et al. zeigen: bei 60 Patienten reduzierten sich die CRP-Spiegel sechs Monate nach Denervation von $3,6 \pm 4,1$ mg/dl auf $1,7 \pm 1,7$ mg/dl (59).

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei dem Entzündungsparameter Interleukin-6. Dieses fällt in der Düsseldorfer Responder-Gruppe signifikant ab, während es bei der Non-Responder Gruppe keine Änderung gibt. Vergleichbare Ergebnisse konnte Dörr et al. zeigen (59).

Das TNF- α veränderte sich in der Düsseldorfer Patientenkohorte nicht signifikant. Andere Studien kommen zu demselben Ergebnis, beispielsweise die Arbeitsgruppe von Ekelis et. al (105). Jedoch konnte diese auch keine Änderung des CRP und IL-6 bei 69 Patienten 3, 6 und 12 Monate nach Denervation zeigen.

Die teils validierten, teils kontroversen Ergebnisse zeigen das mögliche Potential der renalen Denervation nicht nur direkt auf den Blutdruck, sondern auch auf synergistische Effekte wie Gefäßwandinflammation und Arteriosklerose. Es gibt auch weitere antiinflammatorische Marker, die für das kardiovaskuläre Risiko relevant sind. So konnte Zaldiva et. al an 42 denervierten Patienten zeigen, dass die Aktivität der Monozyten sowie weitere antiinflammatorische Marker (IL-1 β , IL-12, TNF- α) drei und sechs Monate nach Denervation signifikant reduziert sind (106).

Unklar ist die Bedeutung der Entzündungsparameter-Reduktion. Handelt es sich um einen Marker für den Erfolg der renalen Denervation, oder dienen sie nur als Surrogatparameter für den fallenden Blutdruck? Denkbar wäre, dass durch den reduzierten Blutdruck die chronische Inflammation der Gefäßwände reduziert wird und so die Entzündungswerte konsekutiv sinken. Hier sollten weitere Studien - auch im Tiermodell - ansetzen, um die Ursachen der Wirkung der renalen Denervation auf die Inflammation zu erforschen.

4.6 Einfluss der Salzsensitivität auf die RDN

Kochsalz spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Erhaltung der arteriellen Hypertonie (60). Das sympathische Nervensystem ist entscheidend an der Pathophysiologie einer Salz-sensitiven Hypertonie beteiligt, wobei die genauen Mechanismen noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Zum einen erhöht oxidativer Stress im Gehirn über eine Sympathikusaktivierung den arteriellen Blutdruck bei salzsensitiver Hypertonie (65), zum anderen scheinen Nierenschäden für die Ursache einer salzsensitiven Hypertonie verantwortlich zu sein (64). Somit gibt es Hinweise, dass eine Erniedrigung der sympathischen Aktivität durch die renale Denervation einen positiven Einfluss auf den Salzhaushalt hat.

Ein Teil der Düsseldorfer Patientenkohorte wurde anhand des von Oberleithner et al. entwickelten Salzbluttestes (72) in eine Salz-sensitive und Salz-resistente Gruppe eingeteilt. Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Blutdruckänderung zwischen den beiden Gruppen, auch die Responderrate war mit 60.0 % (Salz-sensitiv) bzw. 59.1 % (Salz-resistent) identisch. Auch bei den übrigen erhobenen Parametern zur Nierenfunktion, zum Glucose- und Lipidstoffwechsel und zu den Entzündungsparametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Da es sich hierbei um ein Pilotprojekt handelt, gibt es in der Literatur keine vergleichbaren Studien, um die Ergebnisse einordnen zu können.

Auch scheint die Salzsensitivität kein geeigneter Prädiktor für eine erfolgreiche RDN zu sein. Die HTN-3-Subgruppenanalyse unterstützt diese Beobachtung. Die Responderrate der eher Salz-sensitiven afro-amerikanischen Bevölkerung war nicht ausgeprägter im Vergleich zu der kaukasischen Bevölkerung (50).

Es muss angemerkt werden, dass der Zeitpunkt, an dem die Bestimmung der Salzsensitivität bei den Patienten durchgeführt wurde, nicht einheitlich war. Bei einem Großteil der Patienten wurde erst zu späteren Folgevisiten der SBT durchgeführt, nur vier Patienten erhielten vor der Denervation den Test. Ursache ist, dass der Test erst in die Studie aufgenommen wurde, als ein Großteil der Patienten schon denerviert worden sind. Bei zukünftigen Studienansätzen sollte die konsequente, wiederholte Bestimmung des SBT vor dem Eingriff und während jeder Folgevisite durchgeführt werden. So können auch Aussagen darüber getroffen werden, ob die renale Denervation möglicherweise die Salzsensitivität des Patienten beeinflusst.

Eine deutlich aufwändigere Methode zur Bestimmung der Salzsensitivität ist das *Indiana University Inpatient Protocol* (107). Hierbei erhält der Patient unter stationären Bedingungen am ersten Tag eine Salz-Überladung, am zweiten Tag eine Salz-Restriktion. Anhand der

Reaktion des Blutdrucks wird der Patient klassifiziert. In der Düsseldorfer Kohorte wurden drei Patienten im Rahmen ihres stationären Aufenthalts vor Denervation nach diesem Prinzip getestet. Hierbei zeigt sich der Trend, dass die Ergebnisse des SBT und des *Indiana University Inpatient Protocols* einander ähneln. Natürlich ist das Ergebnis nicht belastbar, hier sollten Vergleichsstudien mit einem größeren Patientenkollektiv ansetzen.

Aktuell wurde eine neue Version des SBTs auf den Markt gebracht, die eine noch einfachere Bestimmung der Salzsensitivität ohne Laborausstattung zulässt (sog. „SBT mini“ der Firma CARE diagnostica Laborreagenzien GmbH, Deutschland). Hierfür wird nur das mitgelieferte, speziell beschichtete Kapillarröhrchen sowie ein Tropfen Kapillarblut des Patienten benötigt, ähnlich der Blutzuckerbestimmung. Somit sollte in weiteren Studien zur renalen Denervation dieser einfache Test in die klinische Routine integriert werden, um belastbarere Ergebnisse zum Einfluss der Salzsensitivität auf die renale Denervation zu erhalten.

Aufgrund der theoretischen Überlegungen und der großen Studien, die eine Erniedrigung der sympathischen Aktivität mit eingehendem Blutdruckabfall nach Kochsalzrestriktion gezeigt haben (66, 67), sollte eine Reduktion der sympathischen Aktivität durch die renale Denervation einen positiven Einfluss auf den Salzhaushalt haben. Es gilt, dies in zukünftigen Studien zu zeigen.

4.7 Schlussfolgerungen

Die arterielle Hypertonie gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen (3). So führt zum Beispiel die Reduktion des systolischen Blutdrucks um 30 mmHg zu einer Senkung der Schlaganfallrate um 75% (6). Insbesondere Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie, die trotz der Vielzahl gut wirksamer und verträglicher Medikamente keine zufriedenstellende Blutdruckeinstellung erreichen, sind besonders für kardiovaskuläre Ereignisse gefährdet (4, 5). Deshalb sind diese Patienten mögliche Kandidaten für eine interventionelle Therapie.

Es ist bekannt, dass die Hypertonie mit einer sympathischen Überaktivität einhergeht. Der Sympathikus führt über eine Freisetzung von Noradrenalin und einer Aktivierung des RAAS zu einer Natrium- und Wasserretention sowie einer Vasokonstriktion, wodurch es letztendlich zur Hypertonie kommt (14, 15, 17). Durch die Trennung der sympathischen Nervenfasern der Niere, die sich netzartig in der Adventitia der Nierenarterien befinden, soll dieser Mechanismus unterbunden werden. Dies erfolgt durch die renale Denervation (RDN), die seit etwa 10 Jahren als interventionelle Therapie mittels Radiofrequenzablation durchgeführt wird.

Mehrere Studien haben eine teils deutliche Blutdruckreduktion bis zu -28/-14 mmHg 12 Monate nach Denervation gezeigt (46), jedoch haben nicht alle Patienten von der RDN profitiert (ca. 60- 70%). Die Einflussfaktoren auf das Ergebnis der RDN sind derzeit noch unklar, ebenso wie die Rolle der Salzsensitivität und der Inflammation.

Die erreichten Blutdrucksenkungen in der Düsseldorfer Patientenkohorte entsprechen beim ambulant gemessenen Blutdruck mit -20/-10 mmHg 12 Monate nach RDN in etwa den gleichen Blutdruckveränderungen der großen Vorgängerstudien HTN-2 und -3 (-28/-14 bzw. -15/-8 mmHg (46, 85). Auch der Anteil der Responder liegt analog bei etwa 64%. Einer der wenigen nachgewiesenen Einflussfaktoren auf ein gutes Ergebnis der RDN ist der Ausgangsblutdruck: dieser sollte vor dem Eingriff mindestens 160 mmHg bei maximaler medikamentöser Therapie betragen, darunter zeigt sich in der Düsseldorfer Kohorte analog zu den großen Vorgängerstudien (48) eine systolische Blutdruck-veränderung von -26.0 ± 6.4 mmHg 12 Monate nach Denervation ($p < 0.001$).

Ein weiterer Einflussfaktor scheint das Patientenalter zu sein: bei den unter-65-Jährigen fällt der diastolische Blutdruck signifikant ab (-12.8 ± 5.0 nach 12 Monaten, $p < 0.001$), bei den Patienten über 65 Jahre zeigt sich keine signifikante Änderung. Dies scheint mit der Gefäßsteifigkeit im höheren Alter mit Ausprägung einer systolischen Hypertonie zusammen zu hängen, sodass die mittels Pulswellengeschwindigkeit gemessene Gefäßsteifigkeit ein Auswahlkriterium für mögliche Denervationspatienten darstellt (vgl. (93)).

Einen Einfluss des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auf das Ergebnis der RDN konnte nicht gezeigt werden, beiden Gruppen zeigen eine ähnliche Blutdruckveränderung. Eine kleine Vorgängerstudie zeigte einen positiven Effekt der RDN auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel (54), dies ließ sich in der Düsseldorfer Patientenkohorte ebenso wie in anderen Studien (97, 98) nicht nachweisen.

Dafür hat die RDN neben dem blutdrucksenkenden Effekt auch einen Einfluss auf die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva: in der Responder-Gruppe sank die Anzahl 12, 18 und 24 Monate nach RDN signifikant ab (im Mittel um -0.9 ± 0.3 , $p < 0.01$). Dies verstärkt den Effekt der blutdrucksenkenden Wirkung des Verfahrens. Hier setzten aktuell mehrere Studien an: es soll gezeigt werden, dass die RDN auch bei Hypertonikern funktioniert, die gar keine Antihypertensiva einnehmen – erste Ergebnisse sind vielversprechend (100, 108).

Es ist bekannt, dass die arterielle Hypertonie mit einer chronisch erhöhten Inflammation der Gefäßwände mit progressivem Gefäßfunktionsverlust und Arteriosklerose assoziiert ist (55, 102). In der Düsseldorfer Patientenkohorte konnte gezeigt werden, dass sich die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) 6 Monate nach RDN bei den Respondern signifikant erniedrigen (CRP: -1259 ± 1683 ng/ml, $p < 0.01$; IL-6: -0.64 ± 1.1 pg/ml, $p < 0.05$). Unklar ist bislang die Bedeutung der Ergebnisse: Handelt es sich um einen Marker für den Erfolg der renalen Denervation oder dienen sie nur als Surrogatparameter für den fallenden Blutdruck? Da sich die Entzündungsparameter vor der Denervation bei den Respondern und Non-Respondern nicht signifikant unterschieden haben, sind sie nicht als Prädiktoren für die Auswahl eines geeigneten Patienten geeignet. Ob die nachgewiesene Reduktion der Inflammation nach RDN durch die reduzierte Sympathikusaktivität selbst oder durch den daraus resultierenden erniedrigten Blutdruck verursacht wird, ist unklar. Dies sollte in weiteren Studien – auch im Tiermodell – erforscht werden.

Kochsalz spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Erhaltung der arteriellen Hypertonie (60). Darum wurde in dieser Pilotstudie erstmals die Salzsensitivität mittels dem neu erschienenen Salzbluttest prospektiv gemessen. Trotz des bekannten Einflusses der sympathischen Aktivität auf den Salzhaushalt (109, 110) zeigt sich, dass die Salzsensitivität keinen Effekt auf das Ergebnis der RDN hat ($p = 0.5$ zwischen der Salz-sensitiven und -resistenten Gruppe 12 Monate nach RDN). Die HTN-3-Subgruppen-analyse könnte diese Beobachtung unterstützen: das Ansprechen auf die RDN in der eher Salz-sensitiven afro-amerikanischen Bevölkerung war nicht ausgeprägter im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung (50).

Auch ist der Anteil der Responder in der Salz-sensitiven und -resistenten Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. Somit hilft die Bestimmung der Salzsensitivität nicht, geeignete Patienten für die RDN zu identifizieren. Um eine Reduktion der sympathischen Aktivität durch die RDN mit möglicherweise positivem Einfluss auf den Salzhaushalt zu zeigen (66, 67), sollten weitere Studien mit einer konsequenten Messung der Salzsensitivität erfolgen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm 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). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9455):217-23.
3. 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 (London, England)*. 2012;380(9859):2224-60.
4. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;64(5):1012-21.
5. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *Journal of hypertension*. 2001;19(11):2063-70.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. 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 (Clinical research ed)*. 2009;338:b1665.
7. 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.
8. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA, et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *International journal of cardiology*. 2008;124(1):6-21.
9. Menni C, Mangino M, Zhang F, Clement G, Snieder H, Padmanabhan S, et al. Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: evidence from UK twins. *Journal of hypertension*. 2013;31(12):2356-61.
10. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9369):1629-41.
11. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nature medicine*. 2011;17(11):1402-9.
12. Rosenkranz A. Sympathikus-Überaktivität aus dem Blickwinkel der Nephrologie. *J Hyperton*. 2004;2:18.
13. (Destatis) SB. Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2015.
14. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009;54(4):690-7.
15. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *The New England journal of medicine*. 1996;335(20):1480-5.

16. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *American journal of hypertension*. 2004;17(3):217-22.
17. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *International journal of hypertension*. 2011;2011:642416.
18. Mahfoud F, Luscher TF. Renal denervation: simply trapped by complexity? *European heart journal*. 2015;36(4):199-202.
19. Neumann R. Publikationsanalyse 2009-2013: Nieren- und Hochdruckforschung. *Laborjournal* 6/2015 [Available from: http://www.laborjournal.de/rubric/ranking/R15_06/index.lasso] Zugriffsdatum: 25.03.2017.
20. Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1992;70(5):735-49.
21. Barajas L. Innervation of the renal cortex. *Federation proceedings*. 1978;37(5):1192-201.
22. Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *The Journal of clinical investigation*. 1976;57(4):1104-7.
23. Zanchetti AS. Neural regulation of renin release: experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension. *Circulation*. 1977;56(5):691-8.
24. Rump LC. Sympathikus und Niere. *Forum für Nephrologie und Hypertensiologie*. 2012;6:51.
25. Ye S, Gamburd M, Mozayeni P, Koss M, Campese VM. A limited renal injury may cause a permanent form of neurogenic hypertension. *American journal of hypertension*. 1998;11(6 Pt 1):723-8.
26. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;26(5):861-5.
27. Calaresu FR, Ciriello J, Mogenson GJ. Identification of pathways mediating cardiovascular responses elicited by stimulation of the septum in the rat. *The Journal of physiology*. 1976;260(3):515-30.
28. DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;41(3 Pt 2):621-4.
29. Lu CZ, Liu J, Xia DV, Zhao XD, Chen X, Yu X, et al. [Efficacy of catheter-based renal denervation in mongrel neurogenic hypertensive dogs]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 2012;40(1):14-7.
30. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *The New England journal of medicine*. 1992;327(27):1912-8.
31. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *The New England journal of medicine*. 1999;340(17):1321-8.
32. Peet MM. Results of bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 1947;236(8):270-7.
33. Doulas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9671):1228-30.

34. Allen EV. Symposium on the treatment of essential hypertension; introduction. *Proceedings of the staff meetings Mayo Clinic*. 1952;27(24):473-4.
35. 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.
36. Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, Stewart R, Haworth P, Stewart JT, et al. First-in-human use of the OneShot renal denervation system from Covidien. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2013;8(9):1090-4.
37. Bunte MC, Infante de Oliveira E, Shishehbor MH. Endovascular treatment of resistant and uncontrolled hypertension: therapies on the horizon. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(1):1-9.
38. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, Stemmett J, Iyer M. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8(1):57-61.
39. Consigny PM, Davalian D, Donn R, Hu J, Rieser M, Stolarik D. Chemical renal denervation in the rat. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2014;37(1):218-23.
40. Stefanadis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Synetos A, Pietri P, et al. Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: first-in-man application. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2013;54(4):318-21.
41. Fischell TA, Vega F, Raju N, Johnson ET, Kent DJ, Ragland RR, et al. Ethanol-mediated perivascular renal sympathetic denervation: preclinical validation of safety and efficacy in a porcine model. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2013;9(1):140-7.
42. Freyhardt P, Heckmann L, Beck A, Stolzenburg N, Schnorr J, Kamp J, et al. MR-guided high-focused ultrasound for renal sympathetic denervation-a feasibility study in pigs. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2014;2:12.
43. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *The New England journal of medicine*. 2009;361(9):932-4.
44. 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 (London, England)*. 2009;373(9671):1275-81.
45. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9756):1903-9.
46. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126(25):2976-82.
47. Esler MD, Bohm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *European heart journal*. 2014;35(26):1752-9.

48. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1393-401.
49. Mahfoud F, Bohm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *European heart journal*. 2015;36(33):2219-27.
50. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *European heart journal*. 2015;36(4):219-27.
51. Mahfoud FV, O; Kintscher, U; Rump, L.C.; Potthoff, S.; Zeller, T.; Böhm, M. Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL®/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Zertifizierung von „Renale-Denervations-Zentren (RDZ)“. *Kardiologie*. 2013;7:429-34.
52. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1993;21(5):618-23.
53. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;126(2):159-72.
54. 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.
55. Furumoto T, Saito N, Dong J, Mikami T, Fujii S, Kitabatake A. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2002;25(3):475-80.
56. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 1997;78(3):273-7.
57. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, Stratmann J, Hausding M, Schuhmacher S, et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*. 2011;124(12):1370-81.
58. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*. 2004;110(9):1103-7.
59. Dorr O, Liebetrau C, Mollmann H, Mahfoud F, Ewen S, Gaede L, et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(2):175-84.
60. Blaustein MP, Leenen FH, Chen L, Golovina VA, Hamlyn JM, Pallone TL, et al. How NaCl raises blood pressure: a new paradigm for the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2012;302(5):H1031-49.
61. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(2 Suppl):626s-42s.

62. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Burszty M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2016;68(3):e7-e46.
63. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1996;27(3 Pt 2):481-90.
64. Kimura G, Frem GJ, Brenner BM. Renal mechanisms of salt sensitivity in hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1994;3(1):1-12.
65. Fujita M, Fujita T. The role of CNS in salt-sensitive hypertension. *Current hypertension reports*. 2013;15(4):390-4.
66. Cutler JA, Follmann D, Elliott P, Suh I. An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1991;17(1 Suppl):I27-33.
67. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *Jama*. 1998;279(11):839-46.
68. Muntzel M, Drueke T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *American journal of hypertension*. 1992;5(4 Pt 1):1s-42s.
69. Praga M. Therapeutic measures in proteinuric nephropathy. *Kidney international Supplement*. 2005(99):S137-41.
70. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10043):465-75.
71. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 2001;344(1):3-10.
72. Oberleithner H, Wilhelmi M. Determination of erythrocyte sodium sensitivity in man. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2013;465(10):1459-66.
73. Oberleithner H. A physiological concept unmasking vascular salt sensitivity in man. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2012;464(3):287-93.
74. Grim CE, Miller JZ, Luft FC, Christian JC, Weinberger MH. Genetic influences on renin, aldosterone, and the renal excretion of sodium and potassium following volume expansion and contraction in normal man. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1979;1(6):583-90.
75. Howard JP, Shun-Shin MJ, Hartley A, Bhatt DL, Krum H, Francis DP. Quantifying the 3 Biases That Lead to Unintentional Overestimation of the Blood Pressure-Lowering Effect of Renal Denervation. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2016;9(1):14-22.
76. Vonend O, Martin O, Rump LC, Kroepil P, Stegbauer J. Erythrocyte Salt Sedimentation Assay Does Not Predict Response to Renal Denervation. *Frontiers in Medicine* 2018;5:51.
77. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012;60(2):419-24.
78. Coulson JM. The relationship between blood pressure variability and catecholamine metabolites: a pilot study. *Journal of human hypertension*. 2015;29(1):50-2.

79. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(7):758-65.
80. Pourmoghaddas M, Khosravi A, Akhbari M, Akbari M, Pourbehi M, Ziaei F, et al. One year follow-up effect of renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *ARYA atherosclerosis*. 2016;12(2):109-13.
81. Lu J, Ling Z, Chen W, Du H, Xu Y, Fan J, et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2014;15(4):532-9.
82. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *The European respiratory journal*. 1997;10(9):2079-83.
83. Lettieri CJ. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Medscape*. 2010.
84. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *Journal of the American Medical Association*. 1953;152(16):1501-4.
85. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(13):1314-21.
86. Persu A, Kjeldsen S, Staessen JA, Azizi M. Renal Denervation for Treatment of Hypertension: a Second Start and New Challenges. *Current hypertension reports*. 2016;18(1):6.
87. Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G. Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. *Journal of hypertension*. 2004;22(12):2387-96.
88. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005;353(5):487-97.
89. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1987;9(2):209-15.
90. Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *American journal of hypertension*. 1997;10(9 Pt 1):1069-80.
91. Vonend O, Bohm M, Eckert S, Hausberg M, Rittger H, Rump LC, et al. [Renal denervation in refractory hypertension: joint statement of the German hypertension league DHL eV and the German societies of cardiology, angiology, nephrology and radiology]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2015;140(5):363.
92. Mengden TH, M; Heiss, C; Wassertheurer, S. Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Kardiologe*. 2016;10:38-46.
93. Okon T, Rohnert K, Stiermaier T, Rommel KP, Muller U, Fengler K, et al. Invasive aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(5):e684-92.

94. Eriksen BO, Stefansson VT, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, et al. Blood pressure and age-related GFR decline in the general population. *BMC nephrology*. 2017;18(1):77.
95. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):20-9.
96. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *Journal of hypertension*. 2014;32(1):149-53.
97. Matous D, Jiravsky O, Nykl I, Branny M. Effect of renal denervation on glucose metabolism after a 12 month follow-up. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2015;159(2):246-50.
98. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, Beeftink MM, Blankestijn PJ, Doevendans PA, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;65(4):751-7.
99. Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE, Brar S, Flack JM, Gilbert C, et al. Impact of Renal Denervation on Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension-Insights From the SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(6):1404-12.
100. De Jager RL, Sanders MF, Bots ML, Lobo MD, Ewen S, Beeftink MM, et al. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2016;105(9):755-62.
101. de Jager RL, de Beus E, Beeftink MM, Sanders MF, Vonken EJ, Voskuil M, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2017;69(4):678-84.
102. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
103. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2002;347(20):1557-65.
104. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
105. Eikelis N, Hering D, Marusic P, Sari C, Walton A, Phillips S, et al. The effect of renal denervation on endothelial function and inflammatory markers in patients with resistant hypertension. *International journal of cardiology*. 2015;188:96-8.
106. Zaldivia MT, Rivera J, Hering D, Marusic P, Sata Y, Lim B, et al. Renal Denervation Reduces Monocyte Activation and Monocyte-Platelet Aggregate Formation: An Anti-Inflammatory Effect Relevant for Cardiovascular Risk. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2017;69(2):323-31.
107. Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Wang MH, Nasjletti A, Elijovich F. 20-HETE and furosemide-induced natriuresis in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;41(3 Pt 2):703-8.
108. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet (London, England)*. 2017.

109. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2010;298(2):R245-53.
110. Sparks MA, Stegbauer J, Chen D, Gomez JA, Griffiths RC, Azad HA, et al. Vascular Type 1A Angiotensin II Receptors Control BP by Regulating Renal Blood Flow and Urinary Sodium Excretion. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(12):2953-62.

6 Anhang

CKD-EPI-Formel

	Creatinin mg/dl	
weiblich	$\leq 0,7$	$GFR = 144 \times (\text{Creatinin}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Alter}}$
	$> 0,7$	$GFR = 144 \times (\text{Creatinin}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$
männlich	$\leq 0,9$	$GFR = 141 \times (\text{Creatinin}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Alter}}$
	$> 0,9$	$GFR = 141 \times (\text{Creatinin}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009 May5; 150 (9): 604-612

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Lars C. Rump danke ich für die Möglichkeit, in der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Düsseldorf promovieren zu dürfen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Stegbauer danke ich für die Überlassung des interessanten Themas auf gleichermaßen neuartigem und zukunftsorientiertem Gebiet, für seine fortwährende Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie und Laborarbeiten sowie für die Chance, die Ergebnisse der Arbeit auf der Hypertension Summer School 2014 vorstellen zu dürfen. Vielen Dank für die unermüdlichen Statistik-, Grafik- und Textkorrekturen, sowie das konstruktiv-kritische Hinterfragen von Ergebnissen und Schlussfolgerungen.

Frau Dr. rer. nat. Claudia Schmidt danke ich für die fachkundigen Anleitungen zur Durchführung der Studie sowie der stetigen Hilfestellungen bei den Laborarbeiten.

Frau Hiltrun Schwarz danke ich für die Einarbeitung in das Studienzentrum.

Frau Dr. med. Xing Gao danke ich für die Hilfe zur Bestimmung der Entzündungsparameter.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans Oberleithner und Frau Marianne Wilhelmi vom Institut für Physiologie II der Universität Münster danke ich für den freundlichen Kontakt und die Überlassung der Materialien für den Salzbluttest sowie für die Hilfestellungen bei der Anwendung desselben.

Ohne die Anleitung, Ideen und konstruktiven Verbesserungsvorschläge aller genannten Personen wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern Beate und Dr. med. Dirk Martin, meinen Geschwistern Lasse und Lisa Martin sowie meinen Großeltern August und Maria Pieper danken, die mir während der gesamten Zeit des Studiums und der Dissertation stets mit Aufmunterung, Ratschlägen, Verständnis und Geduld zur Seite standen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Frau Alice Martin für ihre unentwegt liebevolle Unterstützung und Ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit danken.