

Aus der Klinik für Kardiologie, Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Renale Sympathikus-Denervation
bei Patienten mit milder therapierefraktärer arterieller Hypertonie**

–

**Wirksamkeit der Therapie und Identifikation von Prädiktoren für ihr
Ansprechen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan Rombach
aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt.....	4
2	Einleitung	8
2.1	Arterielle Hypertonie als behandlungsbedürftige Krankheit.....	8
2.2	Renale Sympathikus-Denervation bei therapierefraktärer Hypertonie	11
2.3	Zielsetzung der Arbeit	18
3	Methoden.....	19
3.1	Studiendesign.....	19
3.2	Patientenauswahl	19
3.3	Beobachtungszeitraum.....	22
3.4	Klinische und laborchemische Untersuchungen.....	23
3.4.1	Blutdruckmessung.....	23
3.4.2	Langzeit-EKG und Herzfrequenz.....	24
3.4.3	Echokardiographische Parameter.....	25
3.4.4	Laborparameter	26
3.4.5	Herzinsuffizienz nach NYHA	27
3.5	Pharmakologische Behandlung der Patienten	27
3.6	Erfassung von Risikofaktoren	28
3.7	Definition der zu erreichenden Endpunkte.....	28
3.8	Das Verfahren der renalen Sympathikus-Denervation.....	30
3.8.1	Beschaffenheit und Funktionsweise des Symplicity-Systems	30
3.8.2	Ablauf der renalen Denervation mit dem Symplicity-System	31
3.8.3	Risiken des Eingriffs	35
3.9	Statistische Analyse.....	36
3.10	Rechtliche und finanzielle Aspekte	36
4	Ergebnisse	37

4.1	Ausgangswerte und Demographie aller bisher behandelten Patienten.....	37
4.2	Analyse der Parameter 12 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation.....	43
4.2.1	Systolischer Praxisblutdruck	43
4.2.2	Weitere Parameter	47
4.2.3	Parameter nach Responder und Nicht-Responder getrennt.....	51
4.3	Prädiktoren der Eigenschaft als Responder und Nicht-Responder.....	54
4.4	Systolischer Praxisblutdruck 6 Monate nach renaler Denervation.....	59
4.5	Systolischer Praxisblutdruck 3 Monate nach renaler Denervation.....	60
4.6	Risiken des Eingriffs	61
5	Diskussion der Ergebnisse	62
5.1	Zusammenfassung	62
5.2	Evaluation der Methoden und Ergebnisse	63
5.2.1	Evaluation der Methoden	63
5.2.2	Evaluation der Ergebnisse	65
5.3	Andere Bewertungen des Therapieerfolges der renalen Sympathikus-Denervation.....	70
5.3.1	Vorab ausgewertete Daten 6 Monate nach renaler Denervation.....	70
5.3.2	Andere Studien und deren wissenschaftliche Rezeption.....	72
6	Schlussfolgerung.....	79
7	Abbildungsverzeichnis	82
8	Quellenverzeichnis	83
9	Eidesstattliche Versicherung.....	89
10	Lebenslauf	90
11	Publikationsliste.....	92
12	Danksagung.....	93

1 Abstrakt

Hintergrund: Die renale Sympathikus-Denervation wird am Charité Campus Benjamin Franklin Berlin als Behandlung bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie eingesetzt. Die Patienten nehmen mindestens 3 Antihypertensiva ein, davon ein Diuretikum. Es wurden bislang 56 Patienten mit moderater arterieller Hypertonie behandelt (Praxisblutdruck mindestens 140/90 mmHg). 1 ½ Jahre nach Beginn der systematischen Erfassung der Patientenparameter fand die Auswertung der Untersuchungsergebnisse 12, 6 und 3 Monate nach dem Eingriff statt.

Ziele: Hauptendpunkt war die Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks um mindestens 10 mmHg 12 Monate nach renaler Denervation. Zudem wurden Veränderungen in anderen Vitalparametern beobachtet und eine Unterscheidung der Responder und Nicht-Responder nach Ausgangswerten vorgenommen. Die Entwicklung des systolischen Praxisblutdrucks wurde auch für alle Patienten mit Ergebnissen der Verlaufskontrollen 6 und 3 Monate nach renaler Denervation analysiert.

Methoden: Alle Patienten wurden vor und 3, 6 und 12 Monate nach Denervation klinisch, echokardiographisch und laborchemisch untersucht. Ein Unterschied galt als signifikant mit $p < 0,05$. Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck ohne Intensivierung der antihypertensiven Medikation um mindestens 10 mmHg absank, wurden als Responder definiert.

Ergebnisse: 12 Monate nach renaler Denervation zeigte sich eine signifikante ($p=0,01$) Absenkung des mittleren systolischen Praxisblutdrucks von 157 mmHg auf 138 mmHg. 20 von 27 Patienten waren Responder. Signifikante Veränderungen zeigten sich auch bei der Anzahl der antihypertensiven Medikation, der Herzfrequenz und der Konzentration des High-Density-Lipoproteins. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Nicht-Respondern und Respondern: Responder hatten vor renaler Denervation im Mittel einen höheren systolischen Praxisblutdruck. Die Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks war auch nach 6 und 3 Monaten signifikant.

Diskussion: Auch bei einer Vorabanalyse im Sommer 2014 zeigte sich eine signifikante Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks. Zudem gab es auch in anderen Blutdruckwerten signifikante Absenkungen. Die signifikante Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks nach renaler Denervation war zuvor in anderen Studien für ausgeprägte und moderate Hypertonie

nachgewiesen worden. Die Kausalität wird allerdings seit der Symplicity HTN-3-Studie in Frage gestellt. Das vorliegende Studiendesign kann diese Bedenken nicht ausräumen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse regen dazu an, mehr Patienten zu untersuchen und daneben andere Therapieverfahren bei therapieresistenter Hypertonie zu vergleichen. Es scheint geboten, Prädiktoren für einen Therapieerfolg der renalen Denervation zu identifizieren und die Auswirkungen auf andere Organe zu beobachten.

Abstract

Background: Renal sympathetic denervation is applied as a therapy in patients with treatment-resistant arterial hypertension at Charité Campus Benjamin Franklin Berlin. Patients take at least three antihypertensive drugs, including one diuretic. So far, 56 patients with moderate arterial hypertension have been treated (office blood pressure at least 140/90 mmHg). 1 ½ years after the systematic registration of the patient parameters has started, their results 12, 6 and 3 months after the procedure were analysed.

Objectives: The primary endpoint was the reduction of systolic blood pressure by at least 10 mmHg 12 months after renal denervation. Furthermore, changes in other vital parameters were observed and a differentiation between responders and non-responders was drawn regarding the baseline measurement. The development of the systolic blood pressure was also analysed for all patients with follow-up results 6 and 3 months after renal denervation.

Methods: All patients were examined before, and 3, 6 and 12 months after denervation, registering clinical, echocardiographical, and laboratory chemical parameters. A difference was considered significant for $p < 0.05$. Patients whose systolic office blood pressure declined by at least 10 mmHg without intensified antihypertensive medication were defined as responders.

Results: There was a significant ($p=0.01$) reduction of average systolic office blood pressure from 157 mmHg to 138 mmHg 12 months after renal denervation. 20 patients out of 27 were responders. Significant changes also appeared in the number of antihypertensive drugs, heart rate and concentration of high-density lipoprotein. There were significant differences between non-responders and responders: Before renal denervation responders had on average a higher systolic office blood pressure. The reduction of systolic blood pressure was also significant after 6 and 3 months.

Discussion: A significant reduction in systolic office blood pressure also appeared in a preliminary analysis in summer 2014. Moreover, there were significant reductions in other blood pressure parameters. The significant reduction of systolic office blood pressure was also verified in other studies for excessive and moderate hypertension. Causality, however, is questioned after the Symplicity HTN-3 study. Those concerns cannot be overcome by this study design.

Conclusion: The results suggest both an examination of more patients and a comparison of other therapeutic methods for treatment-resistant hypertension. It seems necessary to identify predictors for a therapeutic success of renal denervation and to observe the effects on other organs.

2 Einleitung

2.1 Arterielle Hypertonie als behandlungsbedürftige Krankheit

In Deutschland ist bei über einem Viertel aller Männer und Frauen die Diagnose Bluthochdruck bekannt.¹ Als arterielle Hypertonie gilt hierbei die Erhöhung des systolischen Blutdrucks auf über 140 mmHG oder des diastolischen Blutdrucks auf über 90 mmHG in mehreren Einzelmessungen.¹ Bluthochdruck bleibt häufig lange symptomlos, doch arterielle Hypertonie ist weltweit für 54 % der Schlaganfälle und 47 % der ischämischen Herzerkrankungen ursächlich.² Insgesamt sind 20 % aller Erkrankungen der über 70jährigen und 15 % aller Erkrankungen in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren auf Bluthochdruck zurückzuführen.² Die arterielle Hypertonie stellt somit eine bedeutende und behandlungsbedürftige Erkrankung dar.

Therapeutisch stehen neben der Verbesserung des Lebensstils auch diverse medikamentöse Behandlungsstrategien zur Verfügung. Dennoch erreichen von den behandelten Hypertonus-Patienten in Westeuropa lediglich knapp 30 % der Männer und 45 % der Frauen eine Absenkung des Blutdrucks unter die angestrebten Grenzen.³ Die drohenden Gesundheitsschäden gebieten vor diesem Hintergrund sowohl die Optimierung bestehender Behandlungskonzepte als auch die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.

Ein inzwischen selbst in der Populärliteratur viel diskutierter Eingriff zur Senkung des konventionell-medikamentös nicht suffizient einstellbaren Bluthochdrucks ist die Verödung sympathischer Nerven durch einen speziellen Katheter. Dieses Verfahren wird auch in der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Benjamin Franklin angewandt. Die Auswirkung auf spezifische klinische Parameter bei hier entsprechend behandelten Patienten ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die Beurteilung der Auswirkungen der renalen Denervation setzt zunächst eine grobe Einordnung in die Systematik der Bluthochdrucktherapie voraus.

Die renale Denervation findet bei Patienten Anwendung, deren arterielle Hypertonie medikamentös als therapierefraktär gilt. Eine Quantifizierung des in Frage kommenden Patientenguts stellt sich als schwierig dar: Voraussetzung ist, dass die Diagnose Bluthochdruck bekannt ist. Ferner sind spezifische, heilbare Ursachen der arteriellen Hypertonie auszuschließen. Hieraus ergibt sich eine Klassifizierung, nach der sich die weitere Therapie entscheidet. Von denjenigen Patienten, die in Westeuropa die Kriterien der arteriellen Hypertonie erfüllen, wissen lediglich 46 % der Männer und immerhin 63 % der Frauen um ihre Blutdruckerhöhung.³ Eine

medikamentöse Therapie verfolgen von diesen wiederum nur 27 % der Männer und 43 % der Frauen.³

Es gibt spezifische therapierbare Ursachen einer Blutdruckerhöhung wie zum Beispiel die Stenose einer Nierenarterie, das Schlafapnoe-Syndrom oder ein Phäochromozytom. Der hieraus resultierende Bluthochdruck wird als sekundäre arterielle Hypertonie klassifiziert.⁴ Wird die Ursache angemessen behandelt, normalisiert sich in der Regel auch der Blutdruck wieder.⁵

Bei der im Folgenden näher betrachteten so genannten primären oder auch essentiellen Form des Hypertonus bleibt indes die Ursache des Bluthochdrucks unklar. Im Zentrum der Therapie steht die Absenkung des Blutdrucks selbst, um somit das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu verringern.⁵ Eine blutdruckbedingte Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht bereits bei Blutdruckwerten unter der Grenze von 140/90 mmHg.¹ Daher ist ab einem hochnormalen Blutdruck mit systolischen Werten von 130 mmHg und diastolischen von 85 mmHg bei Vorhandensein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren eine Senkung des Blutdrucks durch Anpassung der Lebensumstände angezeigt.⁵ Treten hierzu bestimmte bluthochdrucktypische Organschäden wie z. B. eine hypertensive Retinopathie, eine linksventrikuläre Hypertrophie oder vaskulär bedingte kognitive, motorische oder sensorische Defizite des zentralen Nervensystems, ist zusätzlich eine medikamentöse Behandlung einzuleiten. Dies gilt auch bei chronischen Nierenerkrankungen sowie Diabetes mellitus. Eine medikamentöse Therapie ist grundsätzlich bei allen Patienten mit Blutdruckwerten über 140/90 mmHg nötig.⁵ Je nach Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofil werden Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-Blocker, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Betablocker, Calciumantagonisten und Mineralkortikoid-Antagonisten sowie zentral wirksame Substanzen eingesetzt.⁵ Sie können alleine oder in Kombination angewandt werden.⁵ Vor allem Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und solche mit sehr hohen Blutdruckwerten profitieren von einer Therapie mit mehreren Wirkstoffen bereits zu Therapiebeginn.⁵ Auch bei Beginn der Therapie mit einem Wirkstoff zeigt sich bei nicht zufriedenstellender Blutdrucksenkung die Kombination eines weiteren Wirkstoffs als effektiver als die bloße Erhöhung der Dosis.⁵

Dennoch lässt sich nach einer Optimierung der Lebensgewohnheiten, dem Ausschluss häufiger Ursachen einer sekundären Hypertonie und Anleitung zur korrekten Medikamenteneinnahme bei einem Teil der Patienten keine befriedigende Blutdruckeinstellung erzielen. Vor dem Hintergrund der drohenden Organschäden wird gerade für diese Patienten nach neuen Behandlungsmöglichkeiten gesucht. Dies gilt auch für das Risiko, eine seltene, aber

lebensbedrohliche maligne Hypertonie zu entwickeln. Hierbei treten sehr hohe Blutdruckwerte zusammen mit hypertoniebedingten ischämischen Endorganschäden auf.⁵

Ein Dilemma besteht bei der Therapie der arteriellen Hypertonie gemeinhin darin, dass Bluthochdruck bei vielen Patienten lange keine spürbaren Beschwerden verursacht. Neue Therapieansätze sollten daher keine für die Adhärenz der Patienten ungünstige übermäßige Belastung sein. Die renale Sympathikus-Denervation stellt hierbei eine mögliche therapeutische Option dar.⁴

2.2 Renale Sympathikus-Denervation bei therapierefraktärer Hypertonie

Die arterielle Hypertonie gilt als therapierefraktär, wenn nach Anpassung der Lebensumstände und Ausschöpfung der medikamentösen Möglichkeiten der Blutdruck nicht unter systolische Werte von 140 mmHg und diastolische Werte von 90 mmHg sinkt.⁵ Von einer Ausschöpfung der medikamentösen Optionen wird ausgegangen, wenn die angestrebte Blutdrucksenkung mit einem Diuretikum und zwei weiteren blutdrucksenkenden Medikamenten verschiedener Wirkstoffgruppen nicht gelingt.⁵ Die renale Sympathikus-Denervation kann als Behandlung in Erwägung gezogen werden, sofern keine sekundäre Form der arteriellen Hypertonie nachweisbar ist.⁶ Nach einem Review von Papademetriou et al. gelten 12 % der Hypertonus-Patienten als therapierefraktär.⁷

Bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Verringerung des Blutdrucks nach renaler Denervation erkannt und bei schwerer arterieller Hypertonie in einer offenen Operation als Therapie angewandt.⁷ Zwar zeigten behandelte Patienten Überlebensvorteile, doch traten unerwünschte Nebenwirkungen auf wie Probleme beim Stehen, beim Wasserlassen und Stuhlgang sowie erektile Dysfunktion.⁸ Seit den 50er Jahren verbesserten sich die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten und die renale Denervation verlor an Bedeutung.⁷ Ende der 90er Jahre wurde die renale sympathische Denervation durch spezielle Katheter als minimalinvasiver Eingriff einsetzbar.⁷ 2009 veröffentlichten Krum et al. die ersten vielversprechenden Ergebnisse der Therapie behandlungsresistenter arterieller Hypertonie durch kathetergestützte renale Sympathikus-Denervation.^{8, 9} Damit wurde für die medikamentös nicht beherrschbare arterielle Hypertonie ein altes Therapiekonzept in neuer Form möglich.

Der physiologischen Grundlage gemäß hat die renale Sympathikus-Denervation das Potential vielfältige Änderungen im Gesamtorganismus zu bewirken.

Neben Veränderungen an Organfunktionen soll selbst das subjektive Wohlbefinden der Patienten positiv beeinflussbar sein. So zeigten Lambert et al. auf der Basis von Fragebögen bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie nach renaler Denervation auch eine Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.¹⁰

Die blutdrucksenkende Wirkung der renalen Sympathikus-Denervation lässt sich mit der Funktionsweise des sympathischen Nervensystems erklären: Die Nieren sind sowohl Empfangsorgane als auch Ausgangspunkte sympathischer Nervensignale.⁷ Das sympathische

Nervensystem ist Teil des autonomen Nervensystems und dient der gezielten kurzfristigen, aber auch der längerfristigen Anpassung spezifischer Organfunktionen an die Umwelt.¹¹ Efferente Signale gelangen aus dem zentralen Nervensystem über die thorakolumbalen sympathischen Grenzstrangganglien der Segmente Th1-L2 zu den Nieren.⁴ Sie beeinflussen unter anderem renale Blutgefäße, den juxtaglomerulären Apparat mit seinen reninsezernierenden Zellen und renale Tubuluszellen.¹² Der afferente Informationsfluss erfolgt über sensorische Nerven insbesondere aus dem Nierenbecken zum zentralen Nervensystem.¹² Die efferenten und afferenten sympathischen Nervenfasern bilden ein Geflecht in der Adventitia der Nierenarterien (Abbildung 1).⁴

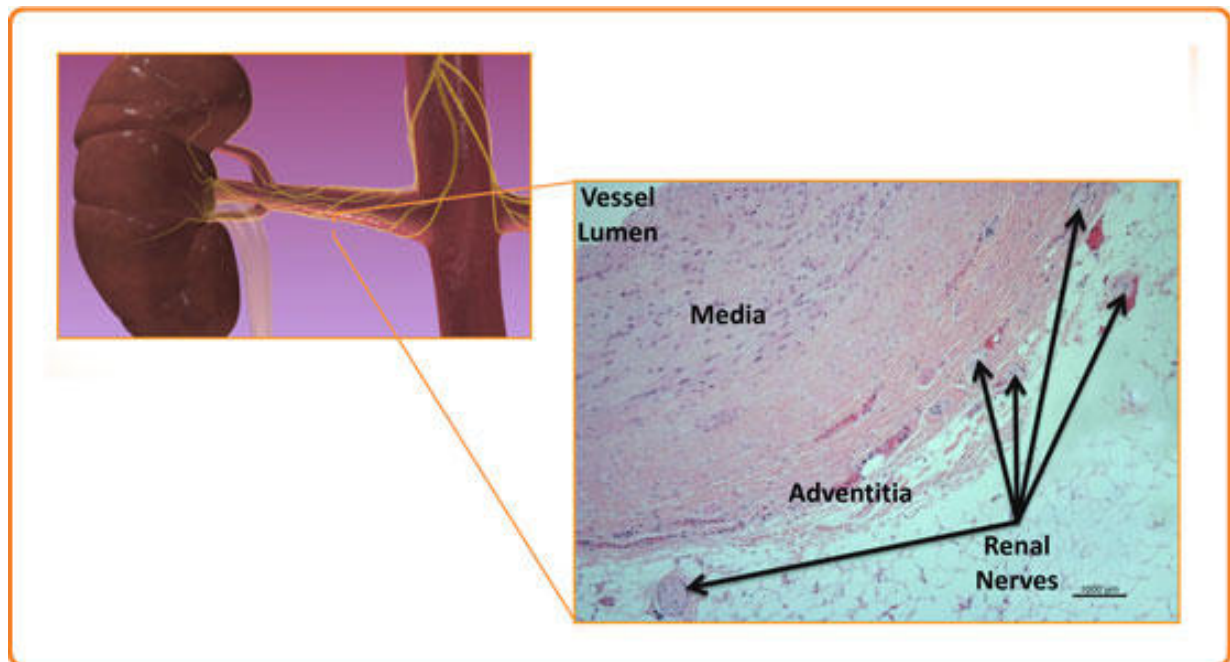


Abbildung 1: Lage der sympathischen Nerven um die Nierenarterie¹³

Aus Tierversuchen ist der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Nieren bekannt. So bewirkt eine gesteigerte Aktivität der renalen Sympathikus-Nerven eine Steigerung der Renin-Sekretion sowie eine gesteigerte NaCl-Resorption in den renalen Tubuli zusammen mit einer erhöhten NaCl-Retention und einer Verringerung der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Blutflusses.¹² Mit einer gesteigerten Sympathikus-Aktivität lässt sich die Entstehung einer arteriellen Hypertonie erklären. So wirkt nach DiBona und Esler die erhöhte Aktivität der renalen Sympathikus-Nerven der Druck-Diurese und Natriurese entgegen, was zum Ausgleich eine Steigerung des arteriellen Drucks erfordert.¹²

Eine genaue Erklärung, weshalb es zur Steigerung der sympathischen Aktivität kommt, gibt es bislang nicht.¹² Studien legen nahe, dass sowohl Adipositas als auch Angiotensin II eine Erhöhung der sympathischen Aktivität bewirken können.¹⁴ Weiterhin konnte bei Patienten mit primärer arterieller Hypertonie eine vermehrte renale Noradrenalin-Ausschüttung nachgewiesen werden.¹²

Diese übermäßige Ausschüttung („Spillover“) an Noradrenalin bei gesteigerter Sympathikusaktivität¹⁵ bildet die messbare theoretische Grundlage der renalen Sympathikus-Denervation.¹² Die Aktivität des Sympathikus ist allerdings je nach Organsystem verschieden. Bei verschiedenen Messtechniken mit unterschiedlichen Schwächen und Stärken ist eine Gesamtaktivität nicht ohne Weiteres bestimmbar. Hilfsweise kann im klinischen Alltag eine allgemeine Aussage mittels des arteriellen Blutdrucks gewonnen werden.¹⁵ Dies ist auch in der vorliegenden Untersuchung, gleichsam als Surrogatwert, die Basis der Interpretation aller Ergebnisse.

Die Effekte der renalen sympathischen Nerven lassen sich bei Menschen freilich nicht im gleichen Ausmaß nachvollziehen wie in experimentellen Tierstudien.¹² Dennoch geben diese Studien wertvolle Hinweise, welche Auswirkungen die renale Denervation beim Menschen haben kann. Nach Mahfoud et al. ist derzeit keine Aussage möglich, ob efferente, afferente oder beide sympathische Nervenfasern bei der Denervation unterbrochen werden.⁴ Der Art des Eingriffs nach ist nach DiBona und Esler von einer Durchtrennung der efferenten und afferenten Signalwege auszugehen.¹² Bei Durchtrennung der efferenten Nerven ist, entgegengesetzt zur Stimulation, eine Verringerung der renalen Noradrenalin- und Renin-Ausschüttung, eine Verringerung der NaCl-Resorption sowie eine Steigerung der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Blutflusses zu erwarten.¹² Damit vereinbar ist entsprechend die Senkung des arteriellen Blutdrucks.

In der Symplicity HTN-2 Studie wurde bei Patienten mit einem durchschnittlichen Blutdruck von 178/96 mmHg 6 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation eine Senkung um 32/12 mmHg

gemessen, während sich in der rein medikamentös behandelten Kontrollgruppe keine signifikante Änderung des Blutdrucks zeigte.¹⁶

Smith et al. zeigten, dass auch bei moderater primärer Hypertonie das sympathische Nervensystem einen höheren Aktivitätsgrad aufweist.¹⁷ Demnach lässt sich bei moderaten Formen primärer arterieller Hypertonie ein Effekt der renalen Sympathikus-Denervation erwarten. Für die hier vorliegende Studie wurden entsprechend Patienten ab hypertoniedefinierenden Blutdruckwerten eingeschlossen.

Die Durchtrennung efferenter sympathischer Nerven kann durch Änderung grundlegender Einflussgrößen der Nieren Auswirkungen auf den Gesamtorganismus haben. Komplex sind aber auch die potentiellen Folgen einer Unterbrechung afferenter renaler Sympathikus-Nerven. So löst die Stimulation der afferenten sympathischen Nerven als renorener Reflex eine verminderte Aktivität der efferenten sympathischen Nerven aus. Bei Verletzung des Nierengewebes erfolgt jedoch eine Aktivierung.¹²

Die Auswirkungen auf andere Organe werden folgendermaßen erklärt: Die afferenten renalen Sympathikus-Nerven beeinflussen über den Hypothalamus zentral die Aktivität des sympathischen Nervensystems im Gesamtorganismus.¹² Das sympathische Nervensystem wirkt auf diese Weise auch auf den Energiestoffwechsel. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt zu einer Verringerung des Blutflusses in insulinempfindlichen Geweben wie der Skelettmuskulatur.¹⁸ Eine gesteigerte Durchblutung findet dagegen in weniger insulinempfindlichen Geweben statt.¹⁴ Bei Verringerung der sympathischen Aktivität zeigten sich erwartungsgemäß bei renal denervierten Patienten eine Verbesserung des Glukose-Stoffwechsels und der Insulin-Empfindlichkeit.¹⁹ Ein ähnlicher Mechanismus lässt sich bei zentral wirksamen Antihypertensiva vermuten, die den Sympathikotonus senken: Ihre Wirkung geht einher mit einer verbesserten Glukose-Homöostase.¹⁴ Weiterhin fanden sich in Einklang mit sympathikusassoziierter Hypertrophie des Herzens nach renaler Sympathikus-Denervation echokardiographisch eine Verbesserung der Ejektionsfraktion sowie eine Verringerung der linksventrikulären Masse und der interventrikulären Septumdicke.²⁰

16 % der Hypertonus-Patienten in der Symplicity HTN-2 Studie erreichten die angestrebte Reduktion des systolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg nicht.¹⁶ Bislang sind keine Faktoren identifiziert, die dies hinreichend erklären können.⁴ Bemerkenswerterweise zeigten sich auch bei diesen Non-Respondern verbesserte echokardiographische Werte.²⁰ Es besteht damit

Grund zur Vermutung, dass trotzdem eine Modifikation des sympathischen Nervensystems stattfand.

Die für diese Arbeit ausgewählten Patienten erhielten bei jedem Untersuchungstermin ebenfalls echokardiographische Untersuchungen zur Bestimmung vergleichbarer Werte. Eine Orientierung über den pleiotropen Einfluss der renalen Denervation im Körper gibt die Erfassung spezifischer laborchemischer Parameter.

Hinsichtlich der Erfolgsaussichten der renalen Denervation wird auch ein Blick auf weitere Risikofaktoren gelenkt. Sinkt der mittlere arterielle Blutdruck nachts nicht mindestens 10 % unter den Tagesmittelwert, so wird ein Patient als Nicht-Dipper eingestuft.²¹ Das Ausbleiben nächtlichen Absinkens ist assoziiert mit erhöhten kardiovaskulären und anderen hypertonieassoziierten Endorganschäden.^{22, 23} Ob die Einstufung eines Patienten als Nicht-Dipper einen prognostischen Faktor für den Erfolg der renalen Denervation darstellen könnte, ist hier ebenfalls Untersuchungsgegenstand.

Zur Durchführung der interventionellen renalen Sympathikus-Denervation sind unterschiedliche Kathetersysteme auf dem Markt, die über die Arteria femoralis eingeführt und zu den Nierenarterien vorgeschoben werden. Die Unterbrechung der Nerven erfolgt bei den meisten Systemen durch eine thermische Nervenschädigung mittels Radiofrequenz-Wellen. Ein signifikanter blutdrucksenkender Effekt ist in der Regel nicht sofort erwartbar, sondern tritt erst nach Wochen bis Monaten ein.²⁴ Die vorbestehende medikamentöse antihypertensive Medikation ist daher zunächst unverändert fortzusetzen.⁴ Es besteht noch Unklarheit über die Nachhaltigkeit des Behandlungserfolges. Efferente sympathische Nervenfasern besitzen grundsätzlich das Potential zur Regeneration.¹² In der Symplicity HTN-1 Studie wurde jedoch eine signifikante Blutdrucksenkung auch noch 24 Monate nach dem Eingriff nachgewiesen.²⁵ Von 52 renal denervierten Patienten aus der Symplicity HTN-2 Studie liegen inzwischen für 40 Patienten Ergebnisse 36 Monate nach dem Eingriff vor: Sie zeigen eine Absenkung des mittleren systolischen Blutdrucks um 33 mmHg und des diastolischen um 14 mmHg.²⁶ Für die Regenerationsfähigkeit afferenter sympathischer Nervenfasern gibt es kaum Belege und auch die Regeneration efferenter sympathischer Nervenfasern scheint nicht für die Wiederherstellung des Ausgangszustandes auszureichen.¹²

Im Rahmen der Symplicity HTN-1- und 2-Studien realisierten sich bei 2 % der Patienten Risiken, die durch Eingriffe mit Kathetern im Allgemeinen oder Gabe eingriffsbegleitender Medikamente entstehen. Neben Gefäßverletzungen und vasovagalen Reaktionen zeigten sich hinsichtlich der Nierenfunktion keine Komplikationen, die durch die Verödung renaler sympathischer Nerven zu erklären wären.²⁴ Auch bei den Patienten der Symplicity HTN-2-Studie zeigten sich nach 36 Monaten keine auf die Denervation rückführbare Verschlechterung der eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) oder vaskuläre Ereignisse in den Nierengefäßen.²⁶

Im Frühjahr 2014 kam die Symplicity HTN-3-Studie zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen einer renal denervierten und einer mit Katheter untersuchten, aber nicht denervierten Patientengruppe in der Blutdrucksenkung gebe.²⁷ 535 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen. Die Patienten mussten einen systolischen Praxisblutdruck von mindestens 160 mmHg haben und seit zwei Wochen unverändert mindestens 3 antihypertensive Medikamente in maximaler Dosis einnehmen. Die Medikation durfte sich für 6 Monate nach dem Eingriff nicht verändern.²⁸ In einer 24-Stunden-Messung wurde der Blutdruck untersucht und musste gemittelt systolisch über 135 mmHg liegen.²⁸ Die Studie war prospektiv und einfach verblindet sowie randomisiert angelegt.²⁷ 364 Patienten wurden mit dem Symplicity Katheter der Firma Medtronic renal denerviert, 171 Patienten erhielten lediglich eine Katheteruntersuchung mit Angiographie der Nierengefäße, eine sogenannte Sham-Prozedur.²⁷ Untersucht wurde der mittlere arterielle systolische Blutdruck vor der Denervation oder der Sham-Prozedur (Baseline) und 6 Monate danach. Primärer Effektivitätspunkt war der Unterschied zwischen dem mittleren systolischen Praxisblutdruck („in office-Messung“) vor und 6 Monate nach der Denervation.²⁸ Sowohl die denervierte als auch die Kontrollgruppe zeigten 6 Monate nach der Baseline-Untersuchung eine signifikante Absenkung des mittleren systolischen Blutdrucks.²⁷ Die mittlere Absenkung des Blutdrucks in der denervierten Gruppe hätte für den zuvor festgelegten Effektivitätsnachweis mindestens 5 mmHg unter der der Kontrollgruppe liegen müssen, lag jedoch nur 2,39 mmHg darunter.²⁷ Für ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Effektivitätspunktes hätte der mittlere systolische Blutdruck in der 24-Stunden-Messung 6 Monate nach der Denervation eine Absenkung von mindestens 2 mmHg unter der der Blutdrucksenkung der Kontrollgruppe erreichen müssen,²⁸ er lag jedoch nur 1,96 mmHg darunter.²⁷ Der primäre Sicherheitsendpunkt erforderte eine im Studiendesign näher beschriebene Komplikationsrate von unter 9,8%, der bei den renal denervierten Patienten mit 1,4 % erreicht

wurde.²⁷ Ein Langzeitvergleich der beiden Gruppen wie auch Belege für diverse Erklärungsansätze stehen noch aus.

Die Anfang 2015 veröffentlichte Studie von Azizi et al. vermeidet einige Kritikpunkte an der Symplicity HTN-3-Studie und könnte deshalb der renalen Sympathikus-Denervation wieder Aufschwung verleihen. Hier wurden beispielsweise auf eine streng kontrollierte und festgelegte antihypertensive Medikation sowie große Sachkunde des denervierenden Personals geachtet. Eingeschlossen wurden ebenfalls Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie. Es wurden 53 sowohl medikamentös als auch durch renale Sympathikus-Denervation behandelte sowie 53 rein medikamentös therapierte Patienten verglichen. 6 Monate nach der Sympathikus-Denervation zeigte sich zwar bei beiden Gruppen eine Absenkung des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks, die Absenkung in der renal denervierten Gruppe lag bei einem p-Wert von 0,03 mit 15,8 mmHg indes signifikant unter derjenigen der rein medikamentös behandelten mit 9,9 mmHg.²⁹

Dennoch wird die Zukunft der renalen Denervation als Therapie der arteriellen Hypertonie insbesondere vor dem Hintergrund der Symplicity HTN-3-Studie stark diskutiert. Die renale Sympathikus-Denervation wurde und wird jedoch weiter im klinischen Alltag angewandt. Eine isolierte Betrachtungsweise experimenteller Eingriffe kann im Interesse der behandelten Patienten so nicht aufrechterhalten werden. Physiologische und experimentell richtungsweisende Erkenntnisse über das sympathische Nervensystem gehen über die Bluthochdrucktherapie hinaus. Diese Arbeit nimmt daher den gegenwärtigen Erkenntnisstand zum Anlass und beobachtet die am Charité Campus Benjamin Franklin renal denervierten Patienten bezüglich ihrer Ausgangswerte und klinischen Entwicklung in mehreren Bereichen.

2.3 Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung der vorliegenden Studie ist die Darstellung des Einflusses der renalen Sympathikus-Denervation auf spezifische klinische, echokardiographische und laborchemische Parameter bei milder therapierefraktärer Hypertonie. Es wird insbesondere die Wirksamkeit der Therapie hinsichtlich der Blutdruckeinstellung untersucht. Ein weiteres Anliegen ist die Identifikation von Prädiktoren für das Ansprechen der Therapie.

In Anlehnung an die Ansprechrate der Symplicity HTN-2-Studie wurde als primärer Endpunkt die Reduktion des systolischen Praxisblutdrucks um mindestens 10 mmHg 12 Monate nach erfolgter renaler Sympathikus-Denervation definiert. Darüber hinaus wurden die Entwicklung des diastolischen Praxisblutdrucks und der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck in der 24-Stunden-Messung nach 12 Monaten untersucht. Es wurde untersucht, ob sich nach 12 Monaten eine Änderung des nächtlichen Blutdruckverhaltens (Dipper/Nicht-Dipper) einstellt und ob dieser Faktor eine Aussage über die Erfolgsaussichten der Prozedur erlauben könnte. Die Anzahl der Antihypertensiva 12 Monate nach dem Eingriff wurde mit dem Ausgangswert verglichen, wie auch die Entwicklung der echokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion, der Laborwerte Kreatinin, der glomerulären Filtrationsrate, NTproBNP, LDL und HDL sowie HbA1c. Auch bei diesen Werten wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zum Ansprechen auf die renale Denervation bestehen könnte. Die Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks wurde auch anhand der vorliegenden Daten für die Patienten 6 und 3 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation untersucht.

Anschließend erfolgte eine Einordnung in den Zusammenhang anderer Studien zur renalen Denervation.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie. Sie betrachtet ausschließlich Patienten, die am Charité Campus Benjamin Franklin behandelt wurden und ist somit eine Single-Center-Studie. In der Studie gab es keine Kontrollgruppe und Randomisierung der Patienten. Die erhobenen Patientendaten wurden in das „Deutsche Renale Denervations Register“ (German Renal Denervation Registry, GREAT) aufgenommen. Dieses Register ist Teil des Global Symlicity Registry (GSR).³⁰

3.2 Patientenauswahl

Patienten, die für die renale Denervation in Frage kamen, wurden über Hausärzte eingewiesen und über die Hochschulambulanz der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Benjamin Franklin rekrutiert. Sie mussten an therapierefraktärer Hypertonie leiden.

Für die Studie wurde dies definiert bei einem in der Praxis gemessenen systolischen Blutdruck ab 140 mmHg. Bei zusätzlichem Vorliegen eines Diabetes mellitus definierte bereits systolischer Blutdruck von 130 mmHg die arterielle Hypertonie. Ab diesen Werten lässt sich die Diagnose arterielle Hypertonie bei Erwachsenen stellen und ist mit einer signifikanten Erhöhung von Risiken vor allem für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert.³¹

Die Messung des systolischen Praxisblutdrucks soll gemeinhin im Sitzen nach mindestens 3 Minuten Ruhe mit einer Blutdruckmanschette nach der Riva-Rocci-Methode am Oberarm auf Herzhöhe erfolgen.²¹ Alle Patienten mussten mindestens 3 antihypertensive Medikamente täglich einnehmen. Eines davon musste ein Diuretikum sein. Diese Kriterien wurden an die Symlicity HTN-1- und HTN-2-Studie angelehnt.^{16, 25} Bei der Diagnosestellung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie spielte insbesondere die Beurteilung des Blutdrucks über einen längeren Zeitraum durch die behandelnden Hausärzte eine gewichtige Rolle.

Eine sekundäre Ursache der arteriellen Hypertonie musste ausgeschlossen werden. Als eine sekundäre Ursache wurde eine Nierenarterienstenose durch bildgebende Verfahren im Vorfeld ausgeschlossen. Hierzu kamen die Computer- und Magnetresonanztomographie sowie die Angiographie und Sonographie in der Form der farbkodierten Duplexsonographie in Betracht. Bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit konnte die Beschaffenheit der Nierenarterien auch bei Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung durch Kontrastmittelgabe unter Röntgenkontrolle beurteilt werden. Diese Untersuchungen dienen auch der Beurteilung der technischen Durchführbarkeit der kathetergestützten renalen Sympathikus-Denervation im Vorfeld.

Bei arterieller Hypertonie in Folge einer pathologischen Veränderung der Nierenarterien ist keine renale Sympathikus-Denervation durchzuführen: Vor allem jüngere Patienten mit einer fibromuskulären Hyperplasie als Ursache einer Nierenarterienstenose profitieren von einer Intervention und Versorgung der Stenose mit einem Stent. Bei arteriosklerosebedingter Nierenarterienstenose wird bei stabiler Nierenfunktion und medikamentös beherrschbarer arterieller Hypertonie ein konservatives Vorgehen empfohlen.⁵

In der Bildgebung kann sich auch eine polyzystische Nierenerkrankung zeigen, die ebenfalls Ursache einer therapierefraktären sekundären arteriellen Hypertonie sein kann.⁵

Eine Muskelschwäche und Hypokaliämie können Zeichen eines Hyperaldosteronismus sein.⁵ Zum Ausschluss eines Hyperaldosteronismus eignet sich aufgrund der hohen Sensitivität der Aldosteron-Renin-Quotient.³² Dabei wird zwei Stunden nach dem Aufstehen und in Ruhe aus dem Serum Aldosteron und aus dem Plasma Renin bestimmt.³² Zu berücksichtigen ist die Medikation des Patienten, die die Werte beeinflussen kann.³²

Auch Zeichen einer Hyperthyreose bedürfen einer weiteren Abklärung, da eine Hyperthyreose ebenfalls als Ursache einer sekundären arteriellen Hypertonie in Betracht kommt.⁵ Standardmäßig wird der TSH-Spiegel (Thyroid Stimulating Hormone) gemessen. Liegt der Wert unterhalb des niedrigsten Wertes des Referenzbereichs, ist eine weitere Diagnostik geboten. So werden unter anderem das freie Thyroxin (T4) und das freie Trijodthyronin (T3) bestimmt. Klinisch können bei einer Hyperthyreose beispielsweise eine Struma, eine motorische Unruhe mit Heißhunger, Gewichtsverlust und erhöhter Stuhlfrequenz sowie eine Tachykardie auftreten.²¹

Gegebenenfalls sollte ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Dazu wird der Metanephrinspiegel im Plasma bestimmt und bei erhöhten Werten eine weitere Diagnostik zur Tumorsuche veranlasst.⁵

Die weiteren Ausschlusskriterien wurden nach den Symplicity-HTN-1 und HTN-2-Studien festgelegt. Dazu zählten: eine berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 45 ml/min/1,73m², substanzielle Herzklappenerkrankungen nach echokardiographischer Einschätzung, Schwangerschaft und Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris sowie ein Schlaganfall in den 6 Monaten vor der geplanten renalen Denervation.^{16, 25}

3.3 Beobachtungszeitraum

Die klinische Untersuchung der Patienten erfolgte am Tag vor der renalen Denervation sowie 3, 6 und 12 Monate nach dem Eingriff. Diese Zeitpunkte richten sich nach den Untersuchungsterminen in den Symplicity HTN-1- und HTN-2-Studien.^{16, 25} Zu den entsprechenden Verlaufskontrollen wurden auch die laborchemischen und echokardiographischen Untersuchungen durchgeführt. Die renale Denervation wird in der Klinik für Kardiologie des Charité Campus Benjamin Franklin seit 2012 durchgeführt. Eine systematische Erfassung und Nachverfolgung der Patienten wurde im Rahmen der Beteiligung der Klinik am GREAT-Register (German Renal Denervation Registry) seit 2013 etabliert. Die Sammlung der Daten für diese Studie begann im September 2013. Im April 2015 erfolgte die Auswertung der bis dahin erfassten Werte, um eine Beurteilung der Patientenentwicklung eineinhalb Jahre nach der ersten Datenerfassung vorzunehmen.

3.4 Klinische und laborchemische Untersuchungen

Es wurde der Blutdruck sowohl in einer einmaligen Praxismessung als auch als 24-Stunden-Messung gemessen. Begleitend dazu wurde die antihypertensive Medikation erfasst. Ferner wurden die Herzfrequenz beobachtet und echokardiographisch die Ejektionsfraktion sowie Parameter der Septums- und Wanddicke erfasst. Ebenfalls wurden ausgewählte laborchemische Werte überprüft. Sämtliche Parameter wurden vor der renalen Denervation sowie 3, 6 und 12 Monate danach untersucht und dokumentiert.

3.4.1 Blutdruckmessung

Zur Beurteilung des Blutdrucks musste im Vorfeld der renalen Denervation einmalig der Blutdruck bestimmt werden. Dies wird im Folgenden als Praxisblutdruck oder ambulante Blutdruckmessung bezeichnet. In der Klinik für Kardiologie des Charité Campus Benjamin Franklin erfolgte die Blutdruckmessung durch Pflege- und Studienpersonal (Study Nurses), das nicht an der Auswertung der hier verwendeten Daten beteiligt war. Die allgemein gültigen Regeln zur Blutdruckmessung waren zu beachten, insbesondere die Messung am Oberarm auf Herzhöhe im Sitzen nach mindestens 3 Minuten Ruhe.²¹

Weiterhin musste ein Langzeit-Blutdruckprofil erstellt werden. Dies bedeutet die Aufzeichnung des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Tagesintervall zwischen 6 und 21:59 Uhr alle 30 Minuten und im Nachtintervall zwischen 22 und 5:59 Uhr alle 60 Minuten über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden. Im Folgenden wird dieser Langzeit-Blutdruck auch als 24-Stunden-Blutdruck bezeichnet. Diese Messung konnte in der Klinik erfolgen, oder aber, wenn dies für den Patienten mit größeren Umständen verbunden gewesen wäre, durch einen niedergelassenen Arzt. Die Messung erfolgte automatisch nach der Riva-Rocci-Methode über eine Messmanschette an einem Oberarm, die bei Durchführung durch die Klinik für Kardiologie des Charité Campus Benjamin Franklin mit einem Messgerät der Marke Spacelabs Healthcare Ambulatory Blood Pressure verbunden ist. Das Anlegen und Entfernen der Geräte sowie das Einspeisen der generierten Daten erfolgte ebenfalls durch nicht an der Auswertung der Daten beteiligtes Pflegepersonal der Hochschulambulanz.

Sowohl die einmalige als auch die Langzeit-Blutdruckmessung wurden 3, 6 und 12 Monate nach der renalen Denervation zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung der Patienten durchgeführt. Für die Langzeit-Blutdruckmessung wurden die Patienten am Tag vor der klinischen

Untersuchung in die Hochschulambulanz der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Benjamin Franklin durch das Studienpersonal einbestellt. Ihnen wurden die Geräte bis zum nächsten Tag angelegt. Zur Auswertung wird der Durchschnitt jeweils aller gemessenen systolischen und diastolischen Werte gebildet und softwaregestützt der mittlere arterielle Blutdruck ermittelt.

Es wird neben der Aufzeichnung der Blutdruckwerte auch zwischen Dippern und Nicht-Dippern unterschieden. Physiologisch ist eine nächtliche Senkung des mittleren Blutdrucks um mindestens 10 % verglichen zum Tagesmittelwert.^{5, 21} Lagen die zwischen 22 und 5:59 Uhr gemessenen mittleren Blutdruckwerte mindestens 10 % unter dem gemessenen Mittelwert zwischen 6:00 und 21:59 Uhr, wurde der Patient als Dipper eingestuft. Dies entspricht der Programmierung und dem Algorithmus der Geräte und Auswertungssoftware in der Klinik für Kardiologie an der Charité Campus Benjamin Franklin.

3.4.2 Langzeit-EKG und Herzfrequenz

Für den gleichen Zeitraum wie die Messung des Langzeit-Blutdrucks wurde ein Langzeit-EKG aufgezeichnet. Dazu gehört auch die Bestimmung der mittleren Herzfrequenz. Das Gerät für das Langzeit-EKG konnte beim niedergelassenen Arzt oder in der Hochschulambulanz der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Benjamin Franklin durch das dortige Pflegepersonal angelegt werden. In der Klinik finden Geräte der Marke DelMar Reynolds Typ P 700 V8 Anwendung. Für die Verlaufskontrollen nach der renalen Sympathikus-Denervation wurden die Patienten wie auch für die Bestimmung des Langzeit-Blutdrucks am Tag vor der Untersuchung einbestellt und erhielten die Geräte bis zum nächsten Tag. Die Patienten wurden vom Studienpersonal zu den Untersuchungen im Rahmen dieser Beobachtungsstudie schriftlich eingeladen. Das am Anlegen und Auswerten der Geräte beteiligte Pflegepersonal ist für die Durchführung aller Langzeit-Blutdruck- und Langzeit-EKG-Messungen der kardiologischen Klinik am Charité Campus Benjamin Franklin zuständig und wusste nicht, welche Patienten Teil dieser Beobachtungsstudie waren. Es war ferner auch nicht an der Analyse der erhobenen Daten beteiligt.

3.4.3 Echokardiographische Parameter

Vor Durchführung der renalen Sympathikus-Denervation und bei jeder Verlaufs-Untersuchung nach der renalen Sympathikus-Denervation wurden bei den Patienten spezifische echokardiographische Werte in der echokardiographischen Abteilung der Hochschulambulanz bestimmt.

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten mit einem Vivid 7 Echokardiographiegerät der Firma GE Medical Systems. Die Patienten befanden sich zur Untersuchung in Linksseitenlage. Es wurden die frühe (early) Einstromgeschwindigkeit (E) sowie die späte (atriale) Einstromgeschwindigkeit (A) gemessen. Außerdem wurde die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) bestimmt. Rechnerisch wurden der E/A-Index sowie die Ejektionsfraktion nach Simpson ermittelt.

Als normale Ejektionsfraktion gelten Werte ab mindestens 50 %. Darüber hinaus wurde die Dicke des interventrikulären Septums in Millimetern (mm) bestimmt (IVSd). Eine weitere Messgröße war die Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWd). Ebenfalls untersucht wurde der linksventrikuläre Füllungsindex (E/E') als Parameter der diastolischen Herzfunktion, der im gesunden Herzen unter 8 liegen sollte.³³

Die Untersuchungen wurden nach einem vorher bestimmten Dienstplan vom jeweils diensthabenden Arzt der Funktionsdiagnostik durchgeführt.

3.4.4 Laborparameter

Vor der renalen Sympathikus-Denervation und bei jeder Untersuchung danach wurde venös Blut entnommen und im Labor Berlin analysiert. Die bestimmten Werte sind die Elektrolyte Natrium und Kalium, die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) in $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, die Kreatinin-Konzentration in mg/dl sowie Harnstoff und Harnsäure in mg/dl . Ferner wurden Albumin und Protein in g/l , Troponin T in ng/l , das Gesamt-Cholesterin in mg/dl , die Menge des Low Density Lipoprotein (LDL) in mg/dl und des High Density Lipoprotein (HDL) in mg/dl sowie die Triglyceride in mg/dl gemessen. Weiterhin wurden die Alanin-Aminotransferase (ALT), die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Kreatinkinase (CK und CK-MB) sowie die Laktatdehydrogenase (LDH) in U/l bestimmt. Es wurde auch die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) in mg/l und des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) in mU/l untersucht. Als hämatologische Werte wurden Hämoglobin in g/dl , Hämatokrit in l/l , die Erythrozytenzahl in pl und die Leukozyten- und Thrombozytenzahl pro nl bestimmt. Als Parameter der Hämostase wurden der Quick in $\%$, die International Normalized Ratio (INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) in Sekunden gemessen. Außerdem wurden das Hämoglobin A mit der Glykierungsstelle 1c (HbA1c) in $\%$ und das N-terminale Propeptid Brain Natriuretic Peptide (NTproBNP) in ng/l bestimmt.

3.4.5 Herzinsuffizienz nach NYHA

Vor der renalen Denervation und zu den Untersuchungen 3, 6 und 12 Monate danach wurde eine Herzinsuffizienz-Klassifizierung nach der New York Heart Association (NYHA)²¹ durch den Ambulanzarzt nach den subjektiven Beschwerden des Patienten vorgenommen.

3.5 Pharmakologische Behandlung der Patienten

Als patientenbezogene Beobachtungsstudie wurde in Erweiterung der Bedingungen zur Medikationsanpassung während der Beobachtungszeit in Abstimmung mit den betreuenden niedergelassenen Ärzten eine bedarfsbezogene Anpassung der antihypertensiven Medikation zugelassen. Unter Dokumentation der Dosierung und Anzahl der Antihypertensiva wurde eine entsprechende Veränderung aber in die Klassifizierung der Patienten als Responder oder Nicht-Responder hinsichtlich der Blutdruckentwicklung einbezogen.

3.6 Erfassung von Risikofaktoren

Beim Einschluss in die Studie wurden als kardiovaskuläre Risiken Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen erfasst.

Die Diagnosen Diabetes mellitus Typ II und Hyperlipoproteinämie wurden aus entsprechenden ärztlichen Vorbefunden übernommen. Gegebenenfalls wurde basierend auf den Laborbefunden in Kooperation mit dem betreuenden Hausarzt eine Diagnostik veranlasst.

Adipositas liegt ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 vor²¹ und wurde als Patientenmerkmal entsprechend erfasst.

Der Risikofaktor Nikotinabusus wurde aus ärztlichen Berichten übernommen oder, wenn keine Dokumentation dazu vorhanden war, explizit vom Patienten erfragt.

Eine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt als gegeben, wenn bei Verwandten ersten Grades solche aufgetreten sind, insbesondere, wenn die Mutter einen Herzinfarkt hatte oder der Vater vor dem 60. Lebensjahr.³⁴ Entsprechend wurde nach kardiovaskulären Erkrankungen wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall und Bluthochdruck bei Verwandten ersten Grades und deren Alter bei Krankheitsmanifestation gefragt oder die Informationen dazu aus ärztlichen Vorbefunden übernommen.

3.7 Definition der zu erreichenden Endpunkte

Hauptendpunkt ist die Reduktion des systolischen Praxisblutdrucks um mindestens 10 mmHg 12 Monate nach renaler Denervation verglichen zum systolischen Praxisblutdruck vor dem Eingriff. Die Absenkung um 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert orientiert sich zur Vergleichbarkeit an der Ansprechrage der Symlicity HTN-2-Studie.^{16, 35}

Als Responder gelten Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 12 Monate nach der renalen Sympathikus-Denervation mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor dem Eingriff liegt, sofern keine Intensivierung der antihypertensiven Medikation erfolgte. Andernfalls werden die Patienten als Nicht-Responder gewertet. Diese Kriterien orientieren sich an der Symlicity HTN-2-Studie

und bezüglich der Intensivierung der Medikation einer darin enthaltenen Subanalyse.¹⁶ Eine Intensivierung der antihypertensiven Therapie ist gegeben, wenn die Dosis oder Anzahl an Antihypertensiva erhöht wurde. Beim Wechsel eines Antihypertensivums innerhalb einer Wirkstoffklasse wurden die Äquivalenzdosen berücksichtigt. Die Verringerung der Anzahl der Antihypertensiva bei gleichzeitiger Erhöhung der Dosis maximal eines Antihypertensivums gilt nicht als Intensivierung der medikamentösen Therapie.

Ein weiteres Ziel war es festzustellen, ob es signifikante Unterschiede beim Vergleich des diastolischen Praxisblutdrucks und des durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdrucks in der 24-Stunden-Messung vor der renalen Sympathikus-Denervation und 12 Monate danach gibt.

Ebenso wurde untersucht, ob es bezogen auf die gemessenen Werte vor der renalen Sympathikus-Denervation signifikante Unterschiede 12 Monate danach hinsichtlich der mittleren Herzfrequenz und der NYHA-Klassifikation gab. Echokardiographisch wurde dies für die Ejektionsfraktion, die Dicke des interventrikulären Septums (IVSd), die Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWd) und den linksventrikulären Füllungsindex (E/E') überprüft. Eine entsprechende Auswertung der Daten erfolgte bei den Laborwerten für die GFR, Kreatinin, LDL, HDL, HbA1c und NTproBNP.

Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit ist die Identifikation möglicher Prädiktoren für die Wirksamkeit der renalen Denervation. Für die Gruppe der Responder und Nicht-Responder wurden daher folgende vor Durchführung der renalen Denervation erfasste Merkmale verglichen: Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und eine positive Familienanamnese kardiovaskulärer Erkrankungen. Ferner wurde analysiert, ob die Responder und Nicht-Responder in der 24-Stunden-Blutdruckmessung vor der renalen Denervation als Dipper oder Nicht-Dipper einzuordnen waren. Echokardiographisch und in der Laboruntersuchung wurden die als normal definierten Referenzwerte herangezogen und eine Abweichung davon vor der renalen Denervation zwischen den Respondern und Nicht-Respondern verglichen. Ein solcher Vergleich fand für die Ejektionsfraktion, die Dicke des interventrikulären Septums (IVSd), die Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWd) und den linksventrikulären Füllungsindex (E/E') statt sowie für die Laborparameter Kreatinin, LDL, HDL, HbA1c und NTproBNP.

3.8 Das Verfahren der renalen Sympathikus-Denervation

Zur perkutanen Verödung sympathischer Nerven entlang der Nierenarterien waren 2013 in der Europäischen Union fünf Medizinprodukte zugelassen, von denen vier mittels Radiofrequenzablation arbeiten.²⁴ In der Medizinischen Klinik für Kardiologie des Charité Campus Benjamin Franklin Berlin kommt das Ardian Symplicity-Katheter System der Firma Medtronic zum Einsatz (RDN002). Es besteht aus einem Symplicity Einwegkatheter, dem Symplicity Generator, einem Fußschalter und einem Verlängerungskabel.³⁶ Auch bei diesem Kathetersystem erfolgt die Ablation der sympathischen Nerven durch Radiofrequenz.

3.8.1 Beschaffenheit und Funktionsweise des Symplicity-Systems

Der Symplicity-Katheter misst 108 cm und besteht aus nylonlaminiertem lenkbarem und torsionsfestem Edelstahl. Die Spitze ist zu 90 % aus Platin und zu 10 % aus Iridium gefertigt. Sie dient zur monopolaren Radiofrequenzabgabe, ist 1,5 mm lang und röntgendicht. Der maximale Durchmesser beträgt 1,3 mm, so dass der Symplicity-Katheter durch Katheter ab der Größe 5 F passt. Die distalen 5 mm sind flexibel und um 16 +/- 2 mm biegsam. Ferner ist ein Thermoelement integriert, das mit einer Genauigkeit von +/- 2 ° C die Temperatur misst.³⁷ Über ein mitgeliefertes Kabel wird der Katheter mit dem Symplicity-Generator Modell G 2 verbunden. Der Symplicity-Generator produziert nach einem programmierten Algorithmus Radiofrequenzenergie. Die Abgabe der Radiofrequenzenergie wird durch den Operateur über den angeschlossenen Fußschalter ausgelöst. Über das Thermoelement des Symplicity-Katheters werden Temperatur und Impedanz an der Behandlungsstelle in der Nierenarterie gemessen. Auf dieser Grundlage wird vom Symplicity-Generator die Abgabe des Radiofrequenzstroms automatisch kontrolliert und geregelt. Um Verbrennungen oder eine hohe gemessene Impedanz zu vermeiden, ist über das Symplicity-System hinaus, wie allgemein in der Elektrochirurgie, eine Dispersionselektrode gemäß der Norm IEC 60601-2-2 notwendig.³⁶

3.8.2 Ablauf der renalen Denervation mit dem Symplicity-System

Bereits vor dem Eingriff wurden relevante Stenosen der Nierenarterien ausgeschlossen. Dies erfolgte bei den behandelten Patienten entweder nicht-invasiv mittels Computertomographie bzw. farbkodierter Dopplersonographie (FKDS) oder invasiv während einer Herzkatheteruntersuchung bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit.

Der Symplicity-Katheter wird kontrastmittelgestützt unter Sicht unmittelbar vor Beginn der renalen Sympathikus-Denervation in die Nierenarterien eingebracht. Hierbei kann unmittelbar das weitere Vorgehen bei der renalen Denervation geplant werden. Beurteilt werden die Beschaffenheit, Länge und Durchmesser sowie die Abzweigung der Nierenarterie aus der Aorta. Ferner können Varianten der renalen Blutversorgung wie sich früh verzweigende oder bei einer Niere mehrfach vorhandene Nierenarterien erkannt werden.

Für die Durchführung der renalen Sympathikus-Denervation sollte eine Nierenarterie eine Mindestlänge von 20 mm und einen Mindestdurchmesser von 4 mm haben. Bei diesen Maßen ist von einem Blutfluss auszugehen, der ausreicht, um die Hitzeentwicklung bei der Radiofrequenzabgabe zu begrenzen.⁴ Dies verhindert eine ungewollte Gewebeschädigung.

Zur Darstellung der Nierenarterien wird in der Klinik für Kardiologie des Charité Campus Benjamin Franklin Berlin das Kontrastmittel Imeron 350 (Wirkstoff Iomeprol, Iod) verwendet. Die Dosis richtet sich nach dem Bedarf und der Entscheidung des verantwortlichen Arztes.

Als Zugang zum arteriellen Blutgefäßsystem wird in der Regel die Arteria femoralis gewählt. Sie bietet genügend Durchmesser für die verwendeten Katheter und es besteht große Erfahrung im Umgang mit der Stillung von Blutungen und mit der Behandlung des Patienten nach dem Eingriff. Die Arteria femoralis ist durch Palpation des Leistenpulses auffindbar. Bei allen im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Patienten wurde die rechte Arteria femoralis als Zugang gewählt. Über eine Einführschleuse wird als Führungskatheter entweder einer der Art 6-F-Sherpa für renale Denervation RDN oder 6-F-Sherpa für Arteria mammaria interna (IMA) eingeführt. Dies entscheidet der verantwortliche Arzt nach der Größe des Abgangswinkels der Arterie renalis aus der Aorta descendens. In einigen Fällen wird ein Führungsdraht zur Schienung des Gefäßes benötigt.³⁸

Das nachfolgend beschriebene Vorgehen gilt für die Arterie der linken und der rechten Niere gleichermaßen. Innerhalb der Nierenarterien beginnt die punktuelle Abgabe der Radiofrequenzenergie nierennah an der Gefäßwand (Abbildung 2). Die folgenden Ablationsstellen werden in Richtung Aorta abdominalis gesetzt. Je nach Länge der Nierenarterie werden mindestens 5 Ablationsstellen gewählt. Sie sollten ca. 5 mm voneinander entfernt liegen (Abbildung 3). Das sympathische Nervengeflecht verläuft in der Adventitia der Nierenarterien. Diese Gewebeschicht umschließt die Arterien schlauchartig. Eine Unterbrechung der Nervenleitung erfordert daher die Abgabe der Radiofrequenzenergie an der anterioren, inferioren, posterioren und superioren Gefäßwand. Die Ablationsstellen sind möglichst der Form einer Spirale folgend zu setzen.⁴ Die maximale Radiofrequenz-Energieabgabe beträgt 8 Watt.³⁹ Die lokal entstehende Wärme beträgt zwischen 45 und 70° C. Sie führt zur Verödung der Nervenfasern in der Adventitia der renalen Arterien. Neben den anvisierten sympathischen Nerven verlaufen dort auch viszerale C-Schmerzfasern.⁴ Während des Eingriffs ist folglich eine Analgosedierung nötig. Diese erfolgt durch intravenöse Fentanylgabe. Je nach Bedarf und Konstitution des Patienten liegt die verabreichte Menge bei 0,5 Milligramm (mg) Fentanyl auf 50 Milliliter (ml) Kochsalzlösung, verabreicht zu 0,2 ml pro Stunde und Kilogramm (kg) Körpergewicht. Ferner wird zur Sedierung Propofol verabreicht. Dies erfolgt in zweiprozentiger Lösung zu 0,06 ml pro Stunde und kg Körpergewicht. 10 Minuten vor der Punktion werden 2,5 mg Midazolam intravenös gegeben. Als Antiemetikum werden 10 mg Metoclopramid 10 Minuten vor Punktion intravenös appliziert. Es findet keine Allgemeinanästhesie statt. An den Ablationsstellen entstehen kleine Schwellungen, die den Blutfluss nicht behindern und am Ende des Eingriffs angiographisch nicht mehr nachweisbar sind. Während des Eingriffs wird die Activated Clotting Time (ACT) bestimmt. Sie soll durch Gabe unfraktionierten Heparins zwischen 200 und 250 s liegen.⁴ Durch Kühlung muss eine thermische, über die beabsichtigte Verödung der Nerven hinausgehende Schädigung umliegenden Gewebes verhindert werden. Neben der Kühlung durch den arteriellen Blutstrom geschieht dies durch die Gabe isotoner Kochsalzlösung. Sie wird über den Katheter in die Nierenarterie eingebracht. Auf diesem Weg wird auch das Kontrastmittel für die Röntgendarstellung der Arterien verabreicht. Die Dauer der Energieabgabe beträgt 120 Sekunden bei jeder Ablation. Neben einem manuellen Abbruch der Radiofrequenzabgabe über eine erneute Betätigung des Fußschalters erfolgt ein automatischer Abbruch durch den Generator bei Über- oder Unterschreiten des angestrebten Impedanz- oder Temperaturbereichs.³⁶ Nach dem Eingriff erhalten die Patienten für die Dauer von einem Monat eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung per os, in der Regel mit 100 mg Acetylsalicylsäure täglich. Aufgrund anderer Indikationen, wie z. B. bei bekannter koronarer Herzkrankheit oder nach einem

ischämischen Schlaganfall, besteht eine entsprechende Medikation aber bei einem Großteil der Patienten ohnehin schon dauerhaft.

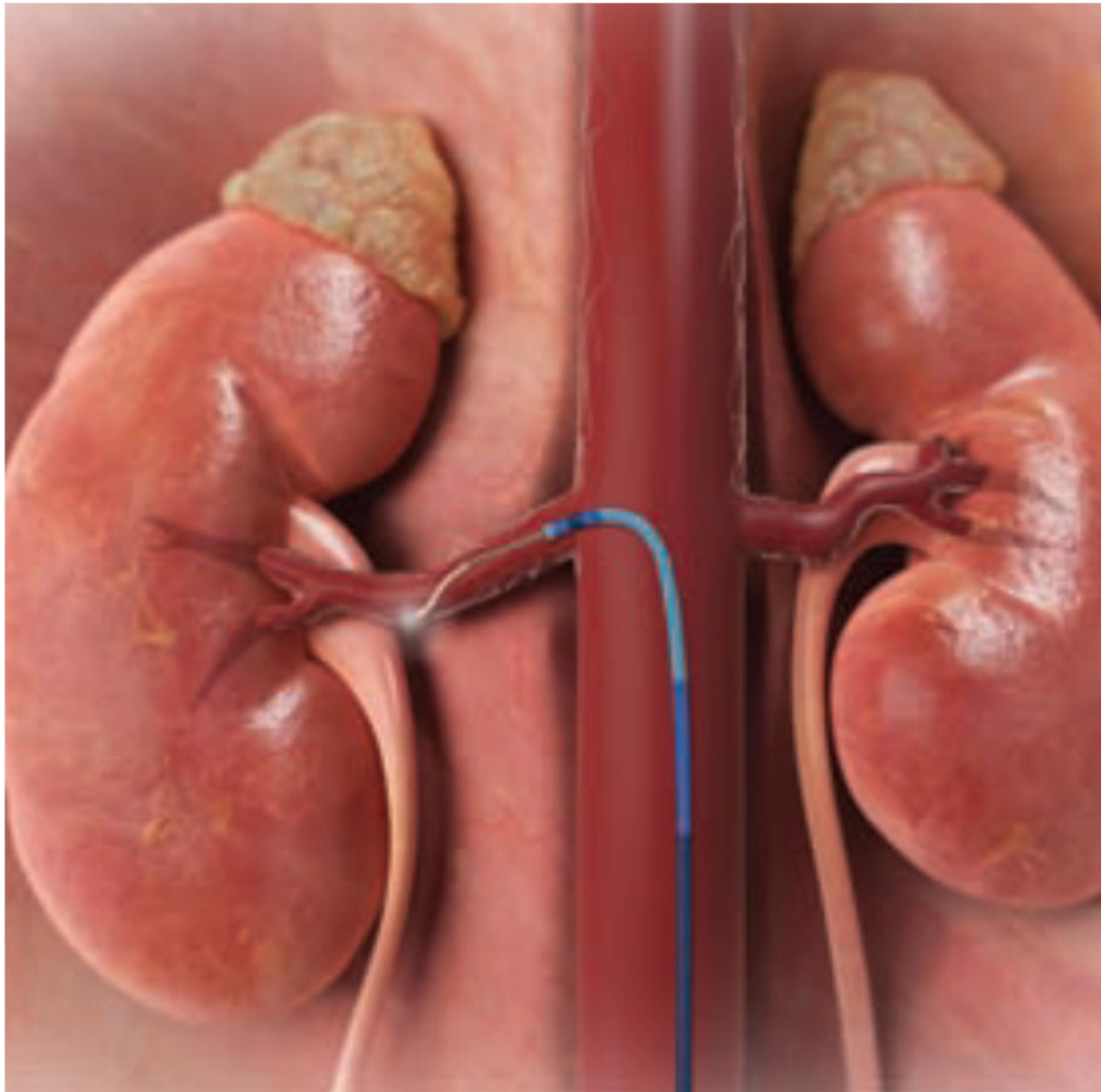


Abbildung 2: Schema Symplicity Kathetersystem in der Nierenarterie³⁰

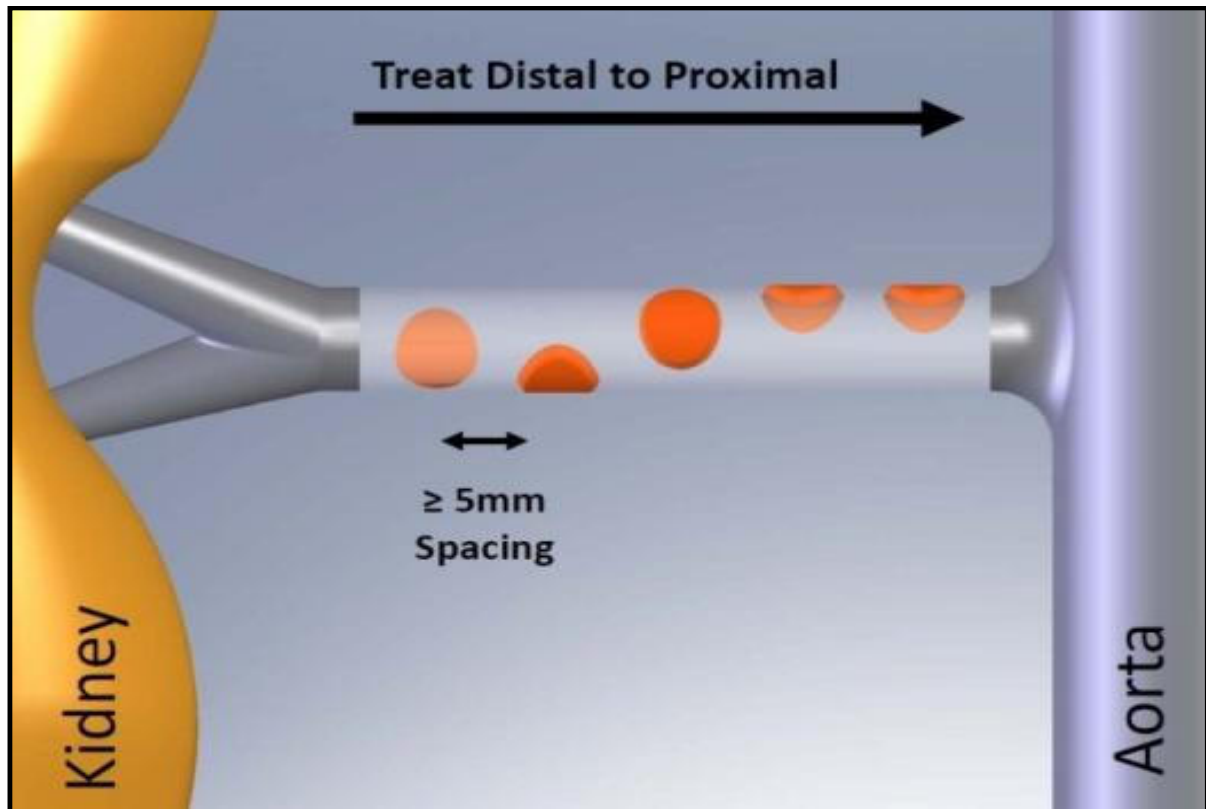


Abbildung 3: Schema Lage der Ablationsstellen⁴⁰

3.8.3 Risiken des Eingriffs

Risiken der renalen Sympathikus-Denervation können sich vor allem aus der Punktion eines arteriellen Blutgefäßes ergeben. Es können Blutungen bei der Punktion von Blutgefäßen auftreten, die bisweilen eine Operation nötig machen. Auch kann die Gabe von Fremdblut notwendig werden. Zudem kann es zur Dissektion der Gefäßwand kommen, was möglicherweise durch Einbringen eines Stents behandelt werden muss.

Die Gabe des Kontrastmittels oder anderer Medikamente kann zu allergischen Reaktionen führen. Diese können sich an der Haut beispielsweise als Juckreiz manifestieren, aber auch durch Übelkeit, Erbrechen und Atemnot. Im Falle eines Atemstillstandes oder eines Herz-Kreislaufversagens ist eine Reanimation und intensivmedizinische Betreuung geboten.

Durch Katheter können Luft- und Blutgerinnsel verschleppt und Blutgefäße verschlossen werden. Dadurch können Organe geschädigt werden. Besonders gefährdet sind hier die Nieren. Gegebenenfalls kann eine Operation nötig sein.

Nach dem Eingriff kann es zu Nachblutungen kommen. Häufig entwickelt sich in der Punktionsgegend ein Hämatom, das sehr lange anhalten kann. Es kann zur Ausbildung eines Pseudoaneurysmas kommen. Auch in diesen Fällen kann eine operative Abhilfe nötig werden.

Weiterhin besteht die Gefahr des Eintritts von Krankheitskeimen und einer damit verbundenen Infektion. Die Punktion kann Nerven, Haut und Weichteile beschädigen. Grundsätzlich birgt der Eingriff, wie jeder invasive Eingriff, Risiken, die zum Tod führen können.⁴¹

3.9 Statistische Analyse

Die Statistik wurde mit der Software IBM SPSS Statistics Version 22 für Microsoft Windows erstellt.

Bei normalverteilten Werten wurde zum Vergleich der Werte vor und 12 Monate nach renaler Denervation der T-Test für verbundene Stichproben angewandt, bei nicht normalverteilten Werten der Wilcoxon-Test.

Bei der Auswertung des Zusammenhangs zwischen Respondern und Nicht-Respondern wurde für die normalverteilten Werte der T-Test für unverbundene Stichproben angewandt, für die nicht normalverteilten der Mann-Whitney-U-Test. Bei nominalen Variablen wurde der χ^2 -Test, beziehungsweise wegen der geringen zu erwartenden Fallzahlen, der exakte Test nach Fisher herangezogen.

Der Unterschied zwischen zwei Werten wurde als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ ist.

Der Autor war an der Erhebung der Daten beteiligt, hatte Zugang zum gesamten Datenbestand und führte die Analyse durch. Er übernimmt die Verantwortung für die Integrität der Daten.

3.10 Rechtliche und finanzielle Aspekte

Die renale Denervation erfolgte bis Sommer 2014 bei den in diese Beobachtungsstudie eingeschlossenen Patienten mit therapeutischer Zielsetzung bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie als Leistung der deutschen gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen. Sämtliche in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden über den Hintergrund, das Ziel, die Durchführung und die Risiken der renalen Sympathikus-Denervation sowie über die davon unabhängige Erhebung, Verarbeitung und Nutzung ihrer Daten entsprechend den Vorgaben des deutschen Datenschutzgesetzes und den Vorgaben des GREAT-Registers (German Renal Denervation Registry) aufgeklärt und erklärten sich damit einverstanden.

Die Studie wurde ohne finanzielle Unterstützung durch Dritte durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangswerte und Demographie aller bisher behandelten Patienten

Es liegen die Werte für 56 Patienten vor, die in der Klinik für Kardiologie an der Charité Campus Benjamin Franklin in Berlin renal denerviert wurden. Eine systematische Nachverfolgung wurde 2013 mit Teilnahme der Klinik am GREAT-Register (German Renal Denervation Registry) etabliert. Von den 56 Patienten sind 19 (34 %) Frauen und 37 (66 %) Männer. Im Mittel sind die Patienten bei der renalen Sympathikus-Denervation 66 Jahre alt. Sie haben einen Body-Mass-Index (BMI) von 31 und kennen seit rund 23 Jahren ihre Diagnose der arteriellen Hypertonie. Die durchschnittliche Anzahl an antihypertensiven Medikamenten beträgt 5. Genaue Details zu diesen Werten sind Tabelle 1 zu entnehmen. Dort ist ein Überblick über ausgewählte Eigenschaften der 56 Patienten dargestellt.

Tabelle 1: Patienteneigenschaften

	Minimum	Maximum	Mittelwert
Alter bei RDN (in Jahren)	48	83	66
BMI	19	42	31
HTN seit Jahren	1	59	23
Anzahl Antihypertensiva vor RDN	3	8	5

Erklärung:
BMI: Body-Mass-Index, berechnet aus Körpergewicht in Kilogramm / Quadrat der Körpergröße in Metern;
HTN: Hypertonus;
RDN: renale Denervation

Tabelle 2 fasst die kardiovaskulären Risikofaktoren der 56 Patienten zusammen, die vor Durchführung der renalen Sympathikus-Denervation erfasst wurden. Mit 68 % ist bei der Mehrheit der Patienten eine Hyperlipoproteinämie bekannt. Auch sind 70 % adipös. Etwa die Hälfte leidet an Diabetes mellitus Typ II. Nikotinabusus und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie sind bei einem Fünftel der Patienten bekannt.

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (n=56)

Risikofaktoren	Vorhanden bei
Hyperlipoproteinämie	38 (68 %)
Diabetes mellitus Typ II	27 (48 %)
Adipositas	39 (70 %)
Nikotinabusus	11 (20 %)
Fam. kardiovask. Erkrankungen	11 (20 %)
<u>Erklärung:</u> Risikofaktoren gemäß bekannter Diagnose bei Untersuchung vor renaler Denervation; Fam. kardiovask. Erkrankungen: familiäre kardiovaskuläre Erkrankungen	

Der mittlere systolische Blutdruck der 56 Patienten in der Praxismessung vor renaler Denervation betrug 155 mmHg. Der mittlere diastolische Praxisblutdruck lag bei 86 mmHg. In der 24-Stunden-Messung ergaben sich im Mittel Werte von 146 mmHg systolisch und 77 mmHg diastolisch.

Tabelle 3 zeigt Praxis- und Langzeitblutdruck, mittlere Herzfrequenz und die Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) sowie die echokardiographischen Werte aller 56 Patienten. In Tabelle 4 sind ihre laborchemischen Parameter aufgeführt.

Tabelle 3: Blutdruck, Herzfrequenz, NYHA-Klassifikation und Echokardiographie (n=56)

Werte vor RDN	Minimum	Maximum	Mittelwert
Syst. PraxisRR mmHg	115	210	155
Dias. PraxisRR mmHg	60	100	86
Syst. 24-h-RR mmHg	116	180	146
Dias. 24-h-RR mmHg	52	107	77
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	53	89	67
NYHA	1	3	2
EF (%)	45	79	66
IVSd (mm)	9	21	13
LVPWd (mm)	10	16	12,3
E/E‘	5,2	20,7	9,6

Erklärung: Syst. PraxisRR: systolischer Praxisblutdruck (einmalige ambulante Messung);
Dias. PraxisRR: diastolischer Praxisblutdruck (einmalige ambulante Messung);
Syst. 24-h-RR: mittlerer systolischer Blutdruck gemäß der 24-Stunden-Messung;
Dias. 24-h-RR: mittlerer diastolischer Blutdruck gemäß der 24-Stunden-Messung;
NYHA: „New York Heart Association“-Klassifikation;
EF: Ejektionsfraktion;
IVSd: Dicke des interventrikulären Septums;
LVPWd: Dicke der linksventrikulären posterioren Wand;
E/E‘: linksventrikulärer Füllungsindex

Tabelle 4: Laborwerte (n=56)

Werte vor RDN	Minimum	Maximum	Mittelwert
GFR (ml/min/1,73m²)	26	121	73
Kreatinin (mg/dl)	0,5	2	1
LDL (mg/dl)	27	189	102
HDL (mg/dl)	27	96	50
HbA1c (%)	4,8	10,1	6,6
NTproBNP (ng/l)	5,7	8820	480

Erklärung:

GFR: glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) in ml/Min./1,73m²;

LDL: Low Density Lipoprotein;

HDL: High Density Lipoprotein;

HbA1c: Hämoglobin A mit der Glykierungsstelle 1c;

NTproBNP: N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptide

In Tabelle 5 ist ein Überblick über die antihypertensive Medikation der 56 Patienten dargestellt. Der Definition therapierefraktärer arterieller Hypertonie entsprechend nehmen alle Patienten mindestens ein Diuretikum ein. Weiterhin nehmen ebenfalls alle Patienten einen Angiotensin-Converting-Enzym-Blocker oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten ein. In die Kategorie sonstige Antihypertensiva fallen Substanzen wie Reninantagonisten und Alpha-1-Rezeptorblocker.

Tabelle 5: Antihypertensive Medikation (n=56)

Antihypertensiva-Gruppe	Gesamtzahl Patienten
ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten	56 (100 %)
Betablocker	49 (87 %)
Calciumantagonisten	47 (84 %)
Diuretika	56 (100 %)
Antisymphotonika	27 (48 %)
Sonstige	13 (23 %)

4.2 Analyse der Parameter 12 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation

4.2.1 Systolischer Praxisblutdruck

4.2.1.1 Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks um mindestens 10 mmHg 12 Monate nach renaler Denervation, n=27

Für 27 Patienten liegen die Untersuchungsergebnisse 12 Monate nach der renalen Sympathikus-Denervation vor. Der mittlere systolische Praxisblutdruck betrug auf ganze Zahlen gerundet vor der renalen Denervation 157 mmHg und 12 Monate danach 138 mmHg. Der systolische Praxisblutdruck sank damit um 19 mmHg. Hinsichtlich der Veränderung der gemessenen Blutdruckwerte wird ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant angesehen. Hier liegt der p-Wert bei 0,01. Er ist kleiner als 0,05 und damit signifikant.

Abbildung 4 veranschaulicht die Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks zwischen dem Messwert vor der renalen Denervation und dem Wert 12 Monate danach. Vor der renalen Denervation betrug der Median des systolischen Praxisblutdrucks 160 mmHg und 12 Monate danach 140 mmHg. Der maximal gemessene systolische Praxisblutdruck lag vor der renalen Denervation bei 210 mmHg und 12 Monate danach bei 180 mmHg. Der kleinste gemessene systolische Praxisblutdruck war vor dem Eingriff 128 mmHg und 12 Monate danach 100 mmHg. Die Spannweite der gemessenen systolischen Praxisblutdruckwerte betrug 82 mmHg vor der renalen Denervation und 12 Monate danach 80 mmHg. Der Interquartilsabstand vor dem Eingriff lag bei 30 mmHg und 12 Monate danach ebenfalls bei 30 mmHg.

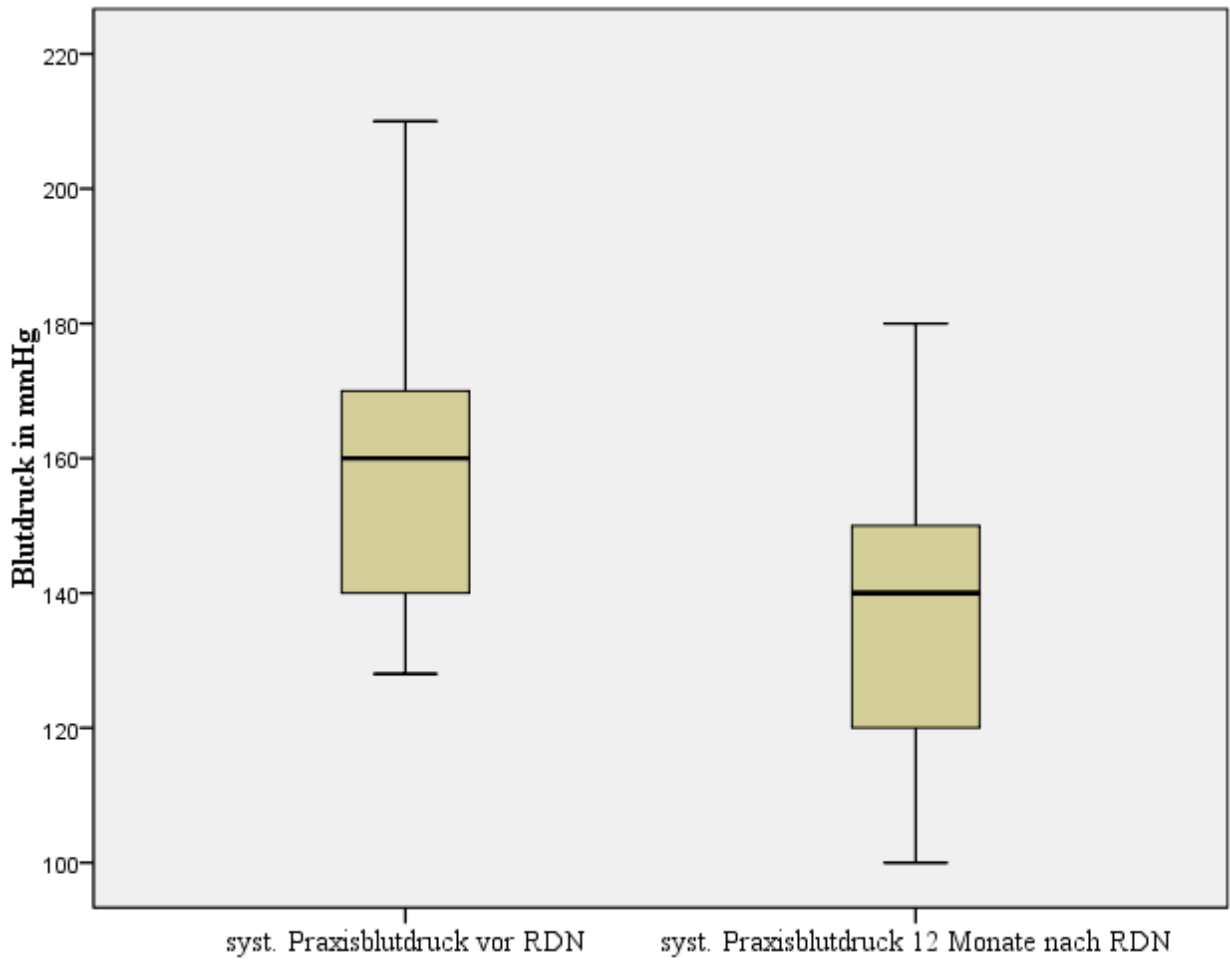


Abbildung 4: Systolischer Praxisblutdruck vor renaler Denervation (RDN) und 12 Monate danach.

Erläuterung: n=27; dicke Linie: Median; untere und obere dünne Linie: unteres und oberes Quartil (25 bzw. 75 % des Datensatzes), oberer und unterer Whisker: Minimum und Maximum

4.2.1.2 Responder und Nicht-Responder unter den 27 Patienten 12 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation

Eine Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks um mindestens 10 mmHg bzw. eine Reduktion der antihypertensiven Medikation innerhalb der Gruppe von 27 Patienten 12 Monate nach renaler Denervation traf nicht auf alle Individuen zu. Nach den im Methodenteil definierten Gesichtspunkten sind von den 27 Patienten 20 als Responder einzustufen und 7 als Nicht-Responder.

Bei den 7 Patienten, die als Nicht-Responder klassifiziert wurden, wurde die antihypertensive Medikation intensiviert. Sie zeigten hinsichtlich ihres systolischen Praxisblutdrucks 12 Monate nach der renalen Denervation keine Absenkung um mindestens 10 mmHg verglichen zum systolischen Praxisblutdruck vor der renalen Sympathikus-Denervation.

Bei 11 Patienten blieb die Blutdruckmedikation unverändert. Bei 9 Patienten war eine Verringerung der antihypertensiven Medikation möglich.

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse der Einteilung nach Respondern und Nicht-Respondern zusammen.

Tabelle 6: Eigenschaften der Responder und Nicht-Responder

	Häufigkeit (Prozent)
Responder	20 (74 %)
Nicht-Responder	7 (26 %)
Antihyp. Medikation erhöht	7 (26 %)
Unveränderte antihyp. Medikation	11 (41 %)
Antihyp. Medikation verringert	9 (33,3 %)
Syst. Praxis-RR um 10 mmHg gesunken	20 (74 %)
Syst. Praxis-RR nicht um 10 mmHg gesunken	7 (26 %)
<p><u>Erklärung:</u> Responder: Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 12 Monate nach renaler Denervation (RDN) mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor der RDN lag; Nicht-Responder: Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 12 Monate nach renaler Denervation (RDN) nicht mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor der RDN lag oder deren antihypertensive Medikation im Vergleich zur Medikation vor RDN in Menge oder Dosis insgesamt erhöht wurde; Antihyp. Medikation erhöht / unverändert / verringert: bezogen auf Anzahl oder Dosis antihypertensiver Medikamente; Syst. Praxis-RR: in der Praxis/Ambulanz einmalig gemessener systolischer Blutdruck</p>	

4.2.2 Weitere Parameter

4.2.2.1 Diastolischer Praxisblutdruck

Der diastolische Praxisblutdruck betrug bei den 27 analysierten Patienten vor renaler Denervation im Mittel 86 mmHg. 12 Monate nach RDN lag der mittlere diastolische Blutdruck bei 82 mmHg. Mit einem p-Wert von 0,1 ist der diastolische Praxisblutdruck 12 Monate nach dem Eingriff nicht kleiner als 0,05 und damit auch nicht signifikant verschieden von demjenigen vor der renalen Sympathikus-Denervation.

4.2.2.2 Systolischer 24-Stunden-Blutdruck

Der systolische Blutdruck lag in der 24-Stunden-Messung bei den untersuchten 27 Patienten vor renaler Denervation im Mittel bei 146 mmHg. 12 Monate danach lag er im Mittel bei 141 mmHg. Der p-Wert liegt bei 0,3 und ist nicht kleiner als 0,05. Es besteht damit kein signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren systolischen 24-Stunden-Blutdruck vor und 12 Monate nach dem Eingriff.

4.2.2.3 Diastolischer 24-Stunden-Blutdruck

Der diastolische Blutdruck der 27 Patienten lag in der 24-Stunden Messung vor renaler Denervation im Mittel bei 78 mmHg und 12 Monate danach bei 75 mmHg. Es ist mit einem p-Wert von 0,3 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Werten vorhanden.

4.2.2.4 Dipper und Nicht-Dipper

Waren gemäß der 24-Stunden-Blutdruckmessung vor der renalen Denervation 8 Patienten Dipper, so lag ihre Zahl 12 Monate danach bei 10. Der p-Wert liegt bei 0,4 und damit nicht $< 0,05$. Folglich liegt kein signifikanter Unterschied vor.

4.2.2.5 Antihypertensive Medikamente

Im Mittel nahmen die 27 Patienten vor der renalen Sympathikus-Denervation 5 antihypertensive Medikamente ein. 12 Monate nach dem Eingriff lag die Zahl bei 4,6. Der p-Wert ist mit 0,02 kleiner als 0,05. Es besteht somit ein signifikanter Unterschied.

4.2.2.6 Echokardiographie

Bei Rundung auf ganze Zahlen lag die echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion (EF) vor der renalen Denervation im Mittel bei 68 % und 12 Monate danach ebenfalls bei 68 %. Der p-Wert ist mit 0,6 größer als 0,05, so dass kein signifikanter Unterschied nachweisbar war. Der linksventrikuläre Füllungsindex (E/E') betrug vor der renalen Denervation im Mittel 11 und ebenso nach 12 Monaten. Mit einem p-Wert von 0,09 liegt kein signifikanter Unterschied vor. Auch bei den echokardiographischen Werten der Dicke des interventrikulären Septums (IVSd) ergab sich mit Mittelwerten von 13 mm sowohl vor als auch 12 Monate nach der renalen Denervation kein signifikanter Unterschied. Der p-Wert beträgt 0,6. Keine signifikanten Unterschiede lagen auch bei der Messung der Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWd) vor, die zu beiden Zeitpunkten 12 mm maß. Der p-Wert ist 1.

4.2.2.7 Mittlere Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz gemäß der Aufzeichnung des Langzeit-EKG wurde 12 Monate nach der renalen Sympathikus-Denervation mit 71 Schlägen pro Minute gemessen, während vor dem Eingriff 66 Schläge pro Minute gemessen worden waren. Der p-Wert zeigte mit 0,02 einen signifikanten Unterschied.

4.2.2.8 NYHA-Klassifikation

Die Klassifizierung nach NYHA ergab keine signifikante Veränderung ($p=0,2$). Vor der renalen Denervation wie auch 12 Monate danach waren die Patienten im Mittel Klasse 2 zugeordnet.

4.2.2.9 Laborparameter

Tabelle 7 führt die Mittelwerte der glomerulären Filtrationsrate und der Konzentrationen von Kreatinin, LDL, HDL, HbA1c und NTproBNP vor renaler Denervation und 12 Monate danach auf. Bei der Untersuchung, ob ein signifikanter Unterschied der erfassten Werte zwischen diesen beiden Zeitpunkten besteht, ergab sich beim HDL mit einem p-Wert von 0,03 ein signifikanter Anstieg von 54 mg/dl auf 57 mg/dl. Bei den übrigen Laborparametern ist kein p-Wert kleiner als 0,05.

Tabelle 7: Entwicklung der Laborparameter (n=27)

Wert	vor RDN	12 Monate nach RDN	p-Wert
GFR (ml/min/1,73m ²)	77	76	0,6
Kreatinin (mg/dl)	0,96	0,93	0,4
LDL (mg/dl)	110	107	0,6
HDL (mg/dl)	54	57	0,03
HbA1c (%)	6,4	6,3	0,6
NTproBNP (ng/l)	314	270	0,1

Erklärung:

RDN: renale Denervation;

GFR: glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) in ml/Min./1,73m²;

LDL: Low Density Lipoprotein;

HDL: High Density Lipoprotein;

HbA1c: Hämoglobin A mit der Glykierungsstelle 1c;

NTproBNP: N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptide

4.2.3 Parameter nach Responder und Nicht-Responder getrennt

Tabelle 8 veranschaulicht die Messwerte jeweils in der Gruppe der Responder und Nicht-Responder 12 Monate nach der renalen Denervation. Die Messwerte des systolischen Praxisblutdrucks in der Gruppe der Responder beträgt 127 mmHg und in der der Nicht-Responder 160 mmHg. Der p-Wert ist $< 0,001$. Der Unterschied ist damit signifikant. Auch der diastolische Praxisblutdruck in der Gruppe der Responder (79 mmHg) unterscheidet sich mit einem p-Wert von 0,002 signifikant vom Wert in der Gruppe der Nicht-Responder (89 mmHg). Auch die Messung des 24-Stunden-Blutdrucks zeigt bei den systolischen Werten einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Nicht-Respondern. So liegen die Mittelwerte des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks bei 133 mmHg in der Responder-Gruppe und bei 158 mmHg in derjenigen der Nicht-Responder ($p=0,004$). Der diastolische 24-Stunden-Blutdruck beträgt bei den Respondern 72 mmHg und den Nicht-Respondern 82 mmHg. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,06 nicht signifikant. Bei den übrigen Werten der Tabelle 8 besteht mit einem p-Wert von 0,02 nur ein signifikanter Unterschied bei der Klassifikation nach der New York Heart Association (NYHA) zwischen Respondern (Mittelwert 1,8) und Nicht-Respondern (Mittelwert 2,4).

Tabelle 8: Messwerte der Responder und Nicht-Responder 12 Monate nach RDN

Merkmale	Responder (min-max)	Nicht-Responder (min-max)	p-Wert
Syst. PraxisRR in mmHg	127 (100-150)	160 (140-180)	< 0,001
Diast. PraxisRR in mmHg	79 (70-90)	89 (80-100)	0,002
Syst. 24h-RR in mmHg	133 (100-160)	158 (124-178)	0,004
Diast. 24h-RR in mmHg	72 (51-102)	82 (69-105)	0,06
Herzfrequenz (Schläge pro min)	68 (52-82)	67 (60-80)	0,9
NYHA	1,8 (1-3)	2,4 (1-3)	0,02
EF (%)	68 (45-77)	71 (61-78)	0,4
IVSd (mm)	12,4 (9-17)	12,9 (9-18)	0,7
LVPWd (mm)	11,8 (8-17)	12 (10-15)	0,9
E/E'	9,5 (5,4-16,7)	14,3 (9-19,2)	0,08
GFR (ml/min/1,73m²)	75 (44-103)	78 (58-89)	0,7
Kreatinin (mg/dl)	0,96 (0,6-1,5)	0,84 (0,6-0,98)	0,2
LDL (mg/dl)	106 (62-173)	112 (78-186)	0,7
HDL (mg/dl)	56 (29-95)	60 (39-97)	0,6
HbA1c (%)	6,3 (5-8,5)	6,1 (5,1-7,7)	0,8
NTproBNP (ng/l)	197 (17-607)	501 (37-2131)	0,4

Erklärung:

RDN: renale Denervation;

Syst. PraxisRR: in der Praxis/Ambulanz einmalig gemessener systolischer Blutdruck;

Diast. PraxisRR: in der Praxis/Ambulanz einmalig gemessener diastolischer Blutdruck;

Syst. 24h-RR: mittlerer systolischer Blutdruck in der 24-Stunden-Messung;

Diast. 24h-RR: mittlerer diastolischer Blutdruck in der 24-Stunden-Messung;

Responder: Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 12 Monate nach renaler Denervation (RDN) mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor der RDN lag;

Nicht-Responder: Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 12 Monate nach renaler Denervation (RDN) nicht mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor der RDN lag oder deren antihypertensive Medikation im Vergleich zur Medikation vor RDN in Menge oder Dosis insgesamt erhöht wurde;

NYHA: „New York Heart Association“-Klassifizierung;

EF: Ejektionsfraktion;

IVSd: Dicke des interventrikulären Septums;

LVPWd: Dicke der linksventrikulären posterioren Wand;

E/E': linksventrikulärer Füllungsindex;

GFR: glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) in ml/Min./1,73m²;

LDL: Low Density Lipoprotein;

HDL: High Density Lipoprotein;

HbA1c: Hämoglobin A mit der Glykierungsstelle 1c;

NTproBNP: N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptide

4.3 Prädiktoren der Eigenschaft als Responder und Nicht-Responder

Die Unterteilung der 27 Patienten 12 Monate nach renaler Denervation in Responder und Nicht-Responder wurde anhand spezifischer Merkmale nachvollzogen. Tabelle 9 bietet hierzu einen Überblick. Ebenfalls wurden die Ausgangsparameter nach diesen beiden Gruppen unterteilt untersucht. In Tabelle 10 sind diese Messwerte vor der renalen Sympathikus-Denervation nach Respondern und Nicht-Respondern getrennt aufgeführt.

Beim Geschlecht ergibt sich mit einem p-Wert von 0,5 kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nicht-Respondern. In der Gruppe der Responder sind 12 Männer und 8 Frauen. Bei den Nicht-Respondern sind 3 Patienten männlich und 4 weiblich.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden bei beiden Gruppen Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen erfasst. Hierbei liegen bei allen Risikofaktoren die p-Werte über 0,05. Es liegt somit kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nicht-Respondern vor.

Der mittlere systolische Praxisblutdruck in der Gruppe der Responder lag vor der renalen Sympathikus-Denervation mit 162 mmHg signifikant höher als in der Gruppe der Nicht-Responder mit 144 mmHg. Der p-Wert beträgt 0,04.

Die erfassten echokardiographischen Werte vor der renalen Sympathikus-Denervation waren alle größer als 0,05 und unterschieden sich damit nicht signifikant zwischen der Gruppe der Responder und der Nicht-Responder.

Auch hinsichtlich der Laborwerte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Respondern und Nicht-Respondern. Sämtliche p-Werte lagen über 0,05.

Bei den Respondern und Nicht-Respondern wurde beruhend auf der 24-Stunden-Blutdruckmessung vor der renalen Denervation analysiert, ob sie als Dipper anzusehen waren und damit eine normale Absenkung des mittleren arteriellen Druckes in der Nacht, verglichen zum Tagesmittelwert, erreichten. Mit einem p-Wert von 0,07 zeigte sich auch hierbei kein signifikanter Unterschied. In der Gruppe der Nicht-Responder gab es keine Dipper. In der Gruppe der Responder waren sowohl Dipper als auch Nicht-Dipper vorhanden. Abbildung 5 illustriert die Unterschiede, die auch dort näher erläutert werden.

Weiterhin wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den Respondern und Nicht-Respondern hinsichtlich der Anzahl an Ablationsstellen gibt. Hierzu wurde die Summe der Ablationsstellen in der linken und rechten Nierenarterie zugrunde gelegt. Bei beiden Gruppen lag die Gesamtzahl der Ablationsstellen im Mittel bei 10. Aus dem p-Wert mit 0,8 folgt kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 9: Merkmale der Responder und Nicht-Responder vor RDN

Merkmal	Responder (Anzahl 20)		Nicht-Responder (Anzahl 7)		p-Wert
	<u>liegt nicht vor bei</u>	<u>liegt vor bei</u>	<u>liegt nicht vor bei</u>	<u>liegt vor bei</u>	
Adipositas	8	12	3	4	1,0
Diabetes mellitus	13	7	5	2	1,0
Hyperlipoproteinämie	5	15	3	4	0,6
Nikotinabusus	5	15	6	1	0,6
Pos. Fam. Anamnese	16	4	6	1	1,0
Dipper	12	8	7	0	0,07

Erklärung:
RDN: Renale Denervation;
p-Wert.: Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) hier nach dem exakten Test nach Fisher;
Adipositas: Definiert ab einem BMI > 30 ;
Hyperlipoproteinämie: Bei bekannter Diagnose bei Untersuchung vor renaler Denervation;
Pos. Fam. Anamnese: positive Familienanamnese – Siehe Punkt 3.6 Seite 28);
Resp. nach 6 Mon.: Responder nach 6 Monaten, d.h. Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 6 Monate nach renaler Denervation (RDN) mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor der RDN lag;
Dipper: Absinken des mittleren nächtlichen Blutdrucks um mindestens 10 % verglichen zum Tagesmittelwert

Tabelle 10: Messwerte der Responder und Nicht-Responder vor RDN

Merkmale	Responder (min-max)	Nicht-Responder (min-max)	p-Wert
Syst. PraxisRR in mmHg	162 (128-210)	144 (130-170)	0,04
Diast. PraxisRR in mmHg	88 (77-100)	79 (60-90)	0,08
Syst. 24h-RR in mmHg	147 (100-160)	143 (128-169)	0,6
Diast. 24h-RR in mmHg	79 (62-90)	74 (65-86)	0,2
Hypertonie seit Jahren	25 (3-44)	23 (12-35)	0,6
BMI	30 (22-40)	29 (24-39)	0,7
Herzfrequenz (Schläge pro min)	66 (55-77)	67 (53-75)	0,8
NYHA	2,2 (1-3)	2 (1-3)	0,2
EF (%)	68 (45-78)	65 (55-75)	0,4
IVSd (mm)	13 (9-17)	14 (10-21)	0,4
LVPWd (mm)	12 (10-16)	11 (10-12)	0,05
E/E'	9,9 (5,6-13,6)	11,1 (7-16,3)	0,4
GFR (ml/min/1,73m²)	76 (48-121)	80 (52-113)	0,6
Kreatinin (mg/dl)	0,98 (0,54-1,57)	0,89 (0,75-1,09)	0,3
LDL (mg/dl)	110 (56-198)	116 (82-173)	0,7
HDL (mg/dl)	53 (27-76)	54 (31-96)	0,9
HbA1c (%)	6,3 (5-9,5)	6,2 (5,6-7,8)	0,9
NTproBNP (ng/l)	226 (17-607)	530 (29-2691)	0,4
<u>Erklärung:</u>			
RDN: renale Denervation;			
Syst. PraxisRR: in der Praxis/Ambulanz einmalig gemessener systolischer Blutdruck;			
Diast. PraxisRR: in der Praxis/Ambulanz einmalig gemessener diastolischer Blutdruck;			

Syst 24h-RR: mittlerer systolischer Blutdruck in der 24-Stunden-Messung;
Diast 24h-RR: mittlerer diastolischer Blutdruck in der 24-Stunden-Messung;
Responder: Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 12 Monate nach renaler Denervation (RDN) mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor der RDN lag;
Nicht-Responder: Patienten, deren systolischer Praxisblutdruck 12 Monate nach renaler Denervation (RDN) nicht mindestens 10 mmHg unter dem Wert vor der RDN lag oder deren antihypertensive Medikation im Vergleich zur Medikation vor RDN in Menge oder Dosis insgesamt erhöht wurde;
NYHA: „New York Heart Association“-Klassifizierung;
EF: Ejektionsfraktion;
IVSd: Dicke des interventrikulären Septums;
LVPWd: Dicke der linksventrikulären posterioren Wand;
E/E': linksventrikulärer Füllungsindex;
GFR: glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) in ml/Min./1,73m²;
LDL: Low Density Lipoprotein;
HDL: High Density Lipoprotein;
HbA1c: Hämoglobin A mit der Glykierungsstelle 1c;
NTproBNP: N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptide

Abbildung 5 veranschaulicht farblich die Zahl der Dipper (grau) und Nicht-Dipper (schwarz) jeweils in der Gruppe der Responder bzw. Nicht-Responder 12 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation.

Sämtliche Patienten (7) in der Gruppe der Nicht-Responder sind gemäß ihrer 24-Stunden-Blutdruckmessung vor der renalen Sympathikus-Denervation als Nicht-Dipper einzustufen.

In der Gruppe der Responder finden sich hingegen sowohl Dipper (8) als auch Nicht-Dipper (12).

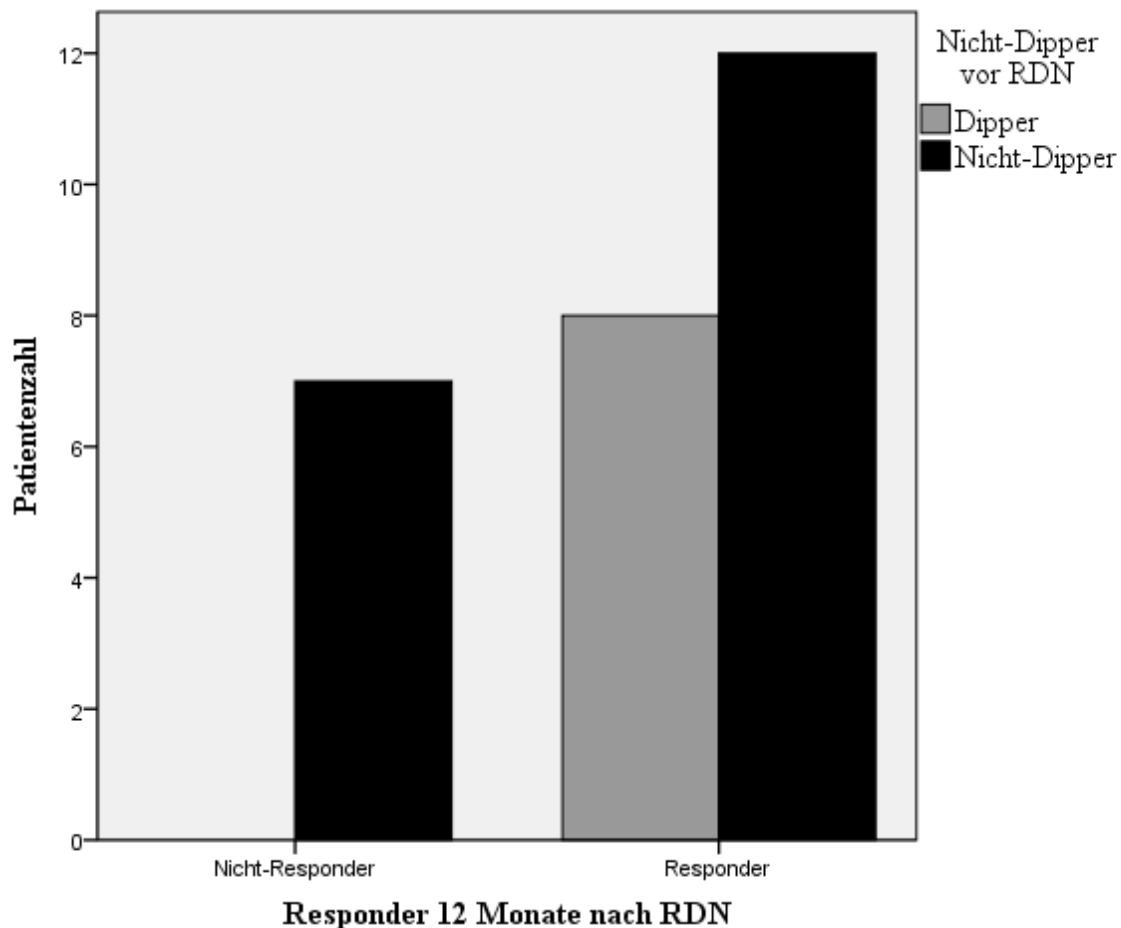


Abbildung 5: Anzahl der Responder / Nicht-Responder in den Gruppen der Dipper / Nicht-Dipper.

Erläuterung: Nicht-Dipper: kein Absinken des mittleren nächtlichen Blutdrucks um mindestens 10 % des Tagesmittelwertes; 24-h-Blutdruck: 24-Stunden-Blutdruckmessung; RDN: renale Denervation

4.4 Systolischer Praxisblutdruck 6 Monate nach renaler Denervation

Abbildung 6 illustriert die Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks von im Mittel 156 mmHg (Median 160 mmHg, Minimum 115 mmHg, Maximum 210 mmHg) vor der renalen Sympathikus-Denervation auf 139 mmHg (Median 130 mmHg, Minimum 110 mmHg, Maximum 180 mmHg) 6 Monate nach renaler Denervation. Dies ist eine Absenkung von 17 mmHg. Der p-Wert beträgt 0,001 und ist damit kleiner als 0,05. Der Unterschied ist mithin signifikant. Der Interquartilsbereich liegt vor dem Eingriff bei 30 mmHg, 6 Monate danach bei 40 mmHg.

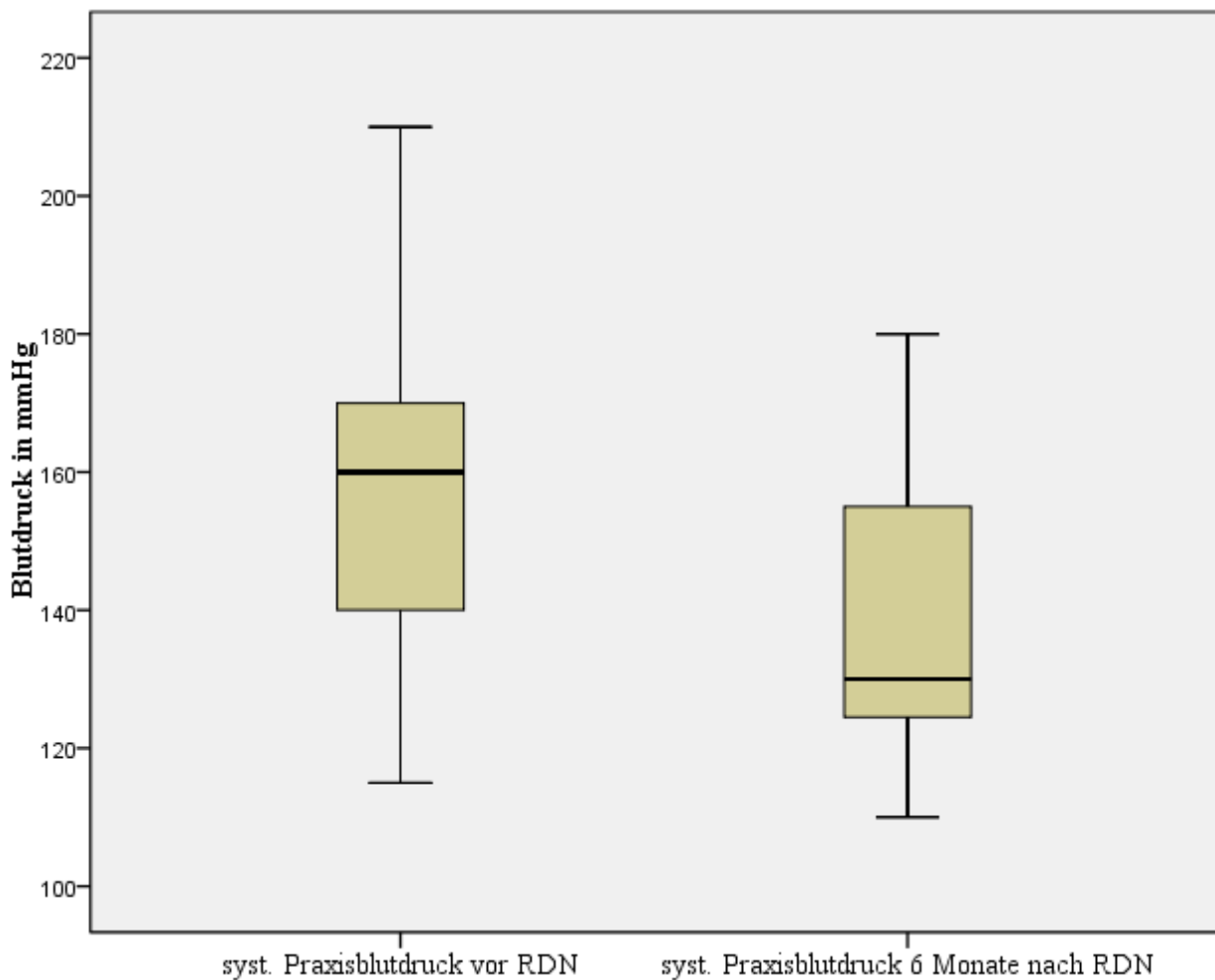


Abbildung 6: Systolischer (syst.) Praxisblutdruck vor renaler Denervation (RDN) und 6 Monate danach.

Erläuterung: n=29; dicke Linie: Median, untere und obere dünne Linie: unteres und oberes Quartil (25 bzw. 75 % des Datensatzes); oberer und unterer Whisker: Minimum und Maximum

4.5 Systolischer Praxisblutdruck 3 Monate nach renaler Denervation

Für 42 Patienten liegen die Untersuchungsergebnisse 3 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation vor. In Abbildung 7 wird die Entwicklung des systolischen Praxisblutdrucks dargestellt. Im Mittel sank dieser von 155 mmHg (Median 152 mmHg, Minimum 115 mmHg, Maximum 210 mmHg) auf 137 mmHg (Median 139, Minimum 100, Maximum 190 mmHg). Die Absenkung beträgt 18 mmHg. Der Unterschied ist mit einem p-Wert $< 0,001$ signifikant. Der Interquartilsbereich liegt vor dem Eingriff bei 30 mmHg und 3 Monate danach bei 27,5 mmHg.

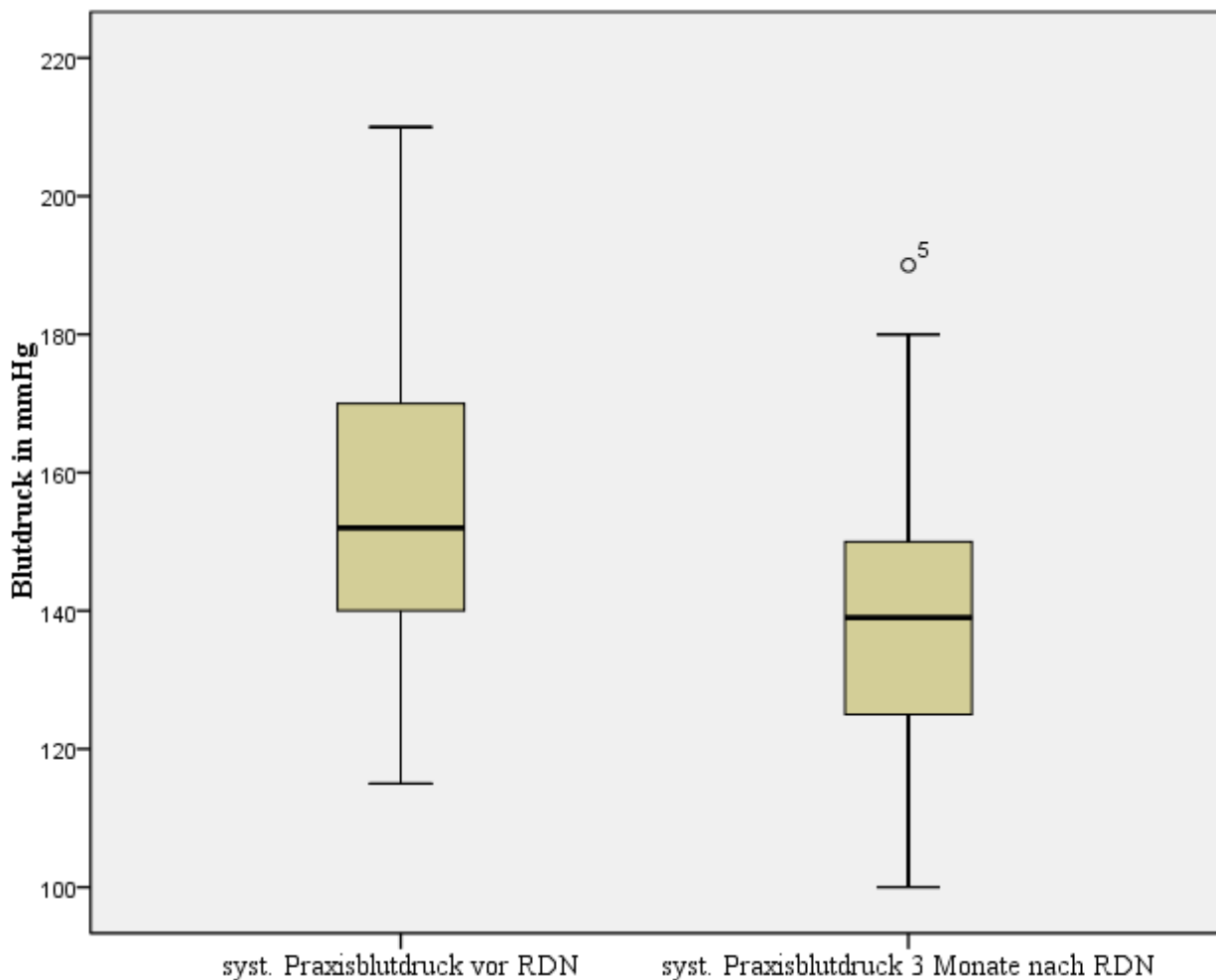


Abbildung 7: Systolischer (syst.) Praxisblutdruck vor renaler Denervation (RDN) und 3 Monate danach.

Erläuterung: n=42; dicke Linie: Median; untere und obere dünne Linie: unteres und oberes Quartil (25 bzw. 75 % des Datensatzes); oberer und unterer Whisker: Minimum und Maximum; Kreis: Ausreißer

4.6 Risiken des Eingriffs

Abgesehen von kleinflächigen Hämatomen im Bereich der Punktionsstelle der Arteria femoralis realisierten sich keine Risiken der renalen Sympathikus-Denervation.

Gemessen an der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) in ml/min/1,73m^2 und der Kreatinin-Konzentration in mg/dl zeigte sich auch keine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion.

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Zusammenfassung

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Senkung des systolischen Praxisblutdrucks gemessen 12 Monate nach der renalen Denervation um mindestens 10 mmHg verglichen mit dem systolischen Praxisblutdruck vor dem Eingriff. Für die 27 Patienten, deren Untersuchungsergebnisse 12 Monate nach der renalen Denervation vorlagen, wurde dieser Endpunkt erreicht.

Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Anzahl der eingenommenen antihypertensiven Medikamente und der Herzfrequenz sowie bei den Laborwerten beim High Density Lipoprotein (HDL).

Beim diastolischen Praxisblutdruck und dem mittleren systolischen sowie diastolischen Blutdruck in der 24-Stunden-Messung ergab sich kein signifikanter Unterschied 12 Monate nach der renalen Denervation im Vergleich zu den Werten vor dem Eingriff.

Innerhalb der 27 analysierten Patientendatensätze lassen sich hinsichtlich der signifikanten Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks Responder und Nicht-Responder unterscheiden. Nach den Kriterien hinreichende Blutdrucksenkung und keine Erhöhung der antihypertensiven Medikation sind 20 Patienten als Responder einzustufen.

Aus den untersuchten Merkmalen der Patienten vor der renalen Denervation ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Responder und Nicht-Responder. Die Responder wiesen vor dem Eingriff einen signifikant höheren mittleren systolischen Praxisblutdruck auf als die Nicht-Responder.

Bei der Dipper-Eigenschaft fand sich ein bemerkenswerter, wenn auch nicht signifikant messbarer Unterschied. Unter den Nicht-Respondern gab es keine Patienten, die vor dem Eingriff Dipper waren, also bei der mittleren arteriellen 24-Stunden-Blutdruckmessung nachts mindestens 10 % unter den Tagesmittelwert sanken. Keiner der Nicht-Responder hatte mithin vor der renalen Sympathikus-Denervation eine normale Nachtabsenkung in der 24-Stunden-Messung des Blutdrucks. Bei den Respondern gab es vor dem Eingriff Dipper und Nicht-Dipper.

Auch die Analysen des systolischen Praxisblutdrucks 6 Monate und 3 Monate nach der renalen Sympathikus-Denervation ergab eine signifikante Absenkung verglichen mit den Werten vor dem Eingriff. Im Mittel sank der Wert von 156 mmHg auf 139 mmHg 6 Monate nach dem Eingriff und von 155 mmHg auf 137 mmHg 3 Monate nach dem Eingriff.

5.2 Evaluation der Methoden und Ergebnisse

5.2.1 Evaluation der Methoden

Die prospektive Beobachtung einer kleinen Patientengruppe ohne Kontrollgruppe ist anfällig für Fehler.⁴² Jede Schlussfolgerung muss daher unter Vorbehalt gestellt und mit Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

Die Untersuchung der Patientendaten im Rahmen dieser Arbeit diente vor diesem Hintergrund auch dem Vergleich anerkannter Studienergebnisse mit den hier analysierten Untersuchungsergebnissen. Letztere wurden im Rahmen einer in der kardiologischen Klinik des Charité Campus Benjamin Franklin Berlin praktizierten noch relativ neuen Therapie gewonnen, die aber im Untersuchungszeitraum Leistung der deutschen Krankenkassen war. Damit konnten nicht die Bedingungen eines experimentellen Studiendesigns erreicht werden. Auf diese Weise kann aber dieses Studiendesign dazu dienen, die Integration einer neuen Therapie in den klinischen Alltag nachzuzeichnen.

Die Datenerhebung wurde weitestgehend unabhängig von den an der Auswertung der Daten beteiligten Personen vorgenommen. Dazu gehört die Messung der Vitalwerte durch das Pflegepersonal der Klinik, insbesondere der Hochschulambulanz. Es untersuchte die Patienten unterschiedslos als Teil der täglichen Patientenbetreuung ohne Kenntnis der Beteiligung an dieser Studie. Die Diagnose der therapierefraktären arteriellen Hypertonie stützt sich vor allem auf die Diagnose und Überweisung der Patienten durch niedergelassene Ärzte in die Hochdrucksprechstunde der Hochschulambulanz, wo die Ausschlusskriterien überprüft und weitere Untersuchungen durchgeführt wurden.

Die Studie wurde ohne finanzielle Unterstützung durch Dritte durchgeführt. Es bestand auch sonst kein Interessenkonflikt bei den an der Auswertung beteiligten Personen, insbesondere keine Honorartätigkeit für die Herstellerfirma.

Die Definition der Patientenmerkmale und des Endpunktes sowie der weiteren Ziele richten sich überwiegend nach den Symplicity HTN-1- und HTN-2-Studien. Als die Ziele der Arbeit festgelegt wurden und auch als die renale Denervation in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen wurde, waren sie die wissenschaftlich aktuellste und umfassendste Grundlage der Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie durch renale Sympathikus-Denervation. Insofern wurde die systolische Absenkung des Praxisblutdrucks um mindestens 10 mmHg als Hauptendpunkt festgelegt. Die dort zugrunde gelegte Definition der therapierefraktären arteriellen Hypertonie wurde auch hier übernommen, wie z. B. die Einnahme dreier antihypertensiver Medikamente, darunter eines Diuretikums.^{16, 25} Auch die Ausschlusskriterien dienten hier als Orientierung. Ein entscheidender Unterschied in der Patientenauswahl zu den Symplicity-Studien stellt die Höhe des Blutdrucks dar. Hier wurden Patienten mit moderater arterieller Hypertonie eingeschlossen, also mit Blutdrücken ab hypertoniedefinierenden Werten. Die Entscheidung zu dieser Abweichung ist der Überlegung geschuldet, dass arterielle Hypertonie grundsätzlich auch in moderater Form ein Risiko insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt³¹ und durchaus auch medikamentös nicht beherrschbar sein kann. Da im Vordergrund der Therapie die Praxistauglichkeit steht, wurde ebenfalls abweichend von den strengeren Vorgaben der Symplicity-Studien eine Veränderung der Medikation in Kooperation mit den betreuenden niedergelassenen Ärzten ermöglicht. Gegebenenfalls wurde eine Veränderung aber bei der Klassifizierung als Responder und Nicht-Responder berücksichtigt. Auf diese Weise sollte dem Dilemma begegnet werden, dass zahlreiche Patienten mit moderater therapierefraktärer arterieller Hypertonie zwar keine Symptome verspüren, die Risiken bluthochdruckbedingter Organschäden jedoch durch die renale Sympathikus-Denervation auf möglichst schonende Weise minimiert werden sollten. Ein Vergleich mit den Symplicity-Studien und auch eine Korrelation der renalen Denervation mit bestimmten Veränderungen bei den Patientendaten sind daher freilich stets vor diesem Hintergrund zu interpretieren.

5.2.2 Evaluation der Ergebnisse

5.2.2.1 Patienten und Beobachtungszeitraum

Für diese Arbeit lagen von bislang 56 renal denervierten Patienten die Untersuchungsergebnisse für 27 zur Analyse 12 Monate nach dem Eingriff vor. Durch Wahl der richtigen statistischen Testverfahren kann einer fehlerhaften Interpretation der Daten bei einer geringeren Patientenzahl entgegengewirkt werden. Dennoch ist im weiteren Beobachtungszeitraum eine Beurteilung der Ergebnisse mit größerer Patientenzahl anzustreben. Signifikante Unterschiede bei den Analyseergebnissen sollten mithin nicht als Nachweis einer Gesetzmäßigkeit verstanden werden. Vielmehr können sie eine Vergleichsbasis für andere Studien sein, um die Ergebnisse der renalen Denervation im klinischen Alltag zu beurteilen. Ferner können sie als Grundlage für neue Hypothesen dienen.

Bei der Auswertung waren zwei Möglichkeiten abzuwägen. Es konnte entweder eine Auswertung bei Erreichen einer bestimmten Patientenzahl oder aber zu bestimmten Zeitpunkten erfolgen. Die Patienten wurden im Rahmen der im Leistungskatalog der Krankenkassen enthaltenen Behandlung arterieller Hypertonie behandelt. In der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Benjamin Franklin fanden mit Unterbrechungen bei etwa 1 bis 2 Patienten pro Woche renale Denervationen statt. Die entsprechend behandelten Patienten mussten über den beschriebenen Zeitraum beobachtet werden, so dass für die Auswertung der 12-Monats-Ergebnisse bereits ein Zeitraum von über einem Jahr nötig war. Bei ständig wachsender Patientenzahl empfiehlt sich somit eine Auswertung des konkret vorhandenen Datenbestandes als Zwischenstand zu bestimmten Zeitpunkten. Eine bestimmte Patientenzahl als Analysegrundlage empfiehlt sich hingegen bei entsprechenden statistischen Anforderungen und einer im Voraus definierten Gesamt-Patientenzahl. Hier konnte jedoch unter Einhaltung der jeweiligen statistischen Anforderungen eine Beurteilung der Analyse durch Bezugnahme auf anderen Studien vorgenommen werden. Aus diesen Gründen erfolgte eine Beurteilung des Datenbestandes eineinhalb Jahre nach Beginn der systematischen Datenerfassung in der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Benjamin Franklin.

Bei entsprechend längerer Beobachtung wird die Zahl der Patienten insgesamt und damit die Aussagekraft weiter steigen. In diesem Zusammenhang bietet das GREAT-Register zudem die Möglichkeit multizentrisch eine größere Zahl Patientendaten auszuwerten.

Von insgesamt 56 Patienten sind 19 Frauen und 37 Männer. Das mittlere Alter liegt bei 66 Jahren und der mittlere Body-Mass-Index bei 31. Knapp die Hälfte der Patienten leidet an Diabetes mellitus Typ II. Diese Eigenschaften sind objektiv bestimmbar.

Beim Risikofaktor bekannter kardiovaskulärer Erkrankungen in der Familie ist zu bedenken, dass er sich rein durch die Anamnese ergab und häufig Unsicherheiten bei den Patienten bezüglich der Krankengeschichte ihrer Verwandten bestehen. Er ist bei 20 % der Patienten bekannt.

Es war aufgrund der gewählten Methoden z. B. durch die zufällige Patientenzuweisung nicht möglich, nach einem vor Studienbeginn festgelegten System Verzerrungen im Patientengut, beispielsweise bei gesundheitlichen Risiken oder sozialem Hintergrund, zu verringern. Dies muss bei der Deutung der Ergebnisse ebenfalls beachtet werden.

Bei der Untersuchung des Praxisblutdrucks unmittelbar vor der renalen Denervation lagen in wenigen Fällen die Messwerte unter hypertoniedefinierenden Werten. Teilweise sind die Maßstäbe aber aufgrund einer Diabeteserkrankung tiefer anzulegen, was zwar nicht in der Gesamtschau, aber im Einzelfall überprüfbar ist. Weiterhin wurde diese Messung generell zur besseren Vergleichbarkeit durch Klinikpersonal kurz vor der renalen Denervation durchgeführt. Ausschlaggebend für die Diagnose einer arteriellen Hypertonie war daneben insbesondere die Einschätzung durch einen niedergelassenen Arzt über einen längeren Zeitraum.

5.2.2.2 Ergebnisse 12 Monate nach renaler Denervation

Hinsichtlich der Blutdruckentwicklung zeigt sich als einziger signifikanter Unterschied ($p=0,01$) eine Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks 12 Monate nach der renalen Sympathikus-Denervation (Mittelwert 157 mmHg) verglichen mit den Werten vor dem Eingriff (Mittelwert 138 mmHg).

Bei den Ausgangswerten fällt in diesem Zusammenhang auf, dass bereits der diastolische Praxisblutdruck mit einem durchschnittlichen Wert von 86 mmHg nicht über der grundsätzlich geltenden Hypertoniegrenze von 90 mmHg lag. In der 24-Stunden-Blutdruckmessung lagen vor der renalen Denervation ebenfalls nur die mittleren systolischen Werte mit 146 mmHg im hypertonen Bereich. Dabei blieb mit einem immer noch hypertonen mittleren Wert von 141 mmHg auch 12 Monate nach dem Eingriff eine signifikante Absenkung aus. Vor diesem Hintergrund ist die Frage zu stellen, ob die Schwere der Erkrankung bei moderater Hypertonie einen wichtigen Faktor darstellt, um die Erfolgsaussichten der renalen Sympathikus-Denervation zu beurteilen. Hierbei ist anschließend auch nochmals auf die Unterscheidung zwischen Respondern und Nicht-Respondern einzugehen.

Eine signifikante Veränderung der Blutdruckwerte 12 Monate nach der renalen Denervation trat damit allein bezogen auf den Hauptendpunkt der vorliegenden Analyse ein. Die Beobachtung des Blutdrucks stellt jedoch hier gleichsam stellvertretend für die Aktivität des Sympathikus eine der am leichtesten zu bestimmenden Größen dar. Zu untersuchen bleibt demzufolge, inwieweit sich in Zukunft die insgesamt erfassten Patientenwerte auch über den Blutdruck hinaus verändern.

Diesen Gedanken aufgreifend ergaben sich signifikante Unterschiede in der sonstigen körperlichen, echokardiographischen oder laborchemischen Untersuchung zwischen den Ausgangswerten und den Messergebnissen 12 Monate nach renaler Denervation u. a. bei der Anzahl der eingenommenen antihypertensiven Medikation. Vor der renalen Sympathikus-Denervation nahmen die Patienten im Mittel 5 Medikamente ein, 12 Monate danach 4,6. Trotz des p -Werts von 0,02 bleibt zu bedenken, dass beim Runden auf ganze Zahlen der Unterschied nicht erkennbar wird. Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Herzfrequenz und den High-Density-Lipoprotein-Werten (HDL). An dieser Stelle muss auf eine anschließend erfolgende Einordnung weiterer Auswirkungen der renalen Denervation auf den Körper in Zusammenschau mit anderen Studien verwiesen werden. Diese prospektive Beobachtungsstudie ist nicht die geeignete Form, die theoretische Wirkung des sympathischen Nervensystems auf diverse

Organsysteme zu überprüfen. Außerdem bedarf es anderweitig gestalteter Studien, um die spezifische Auswirkung der renalen Sympathikus-Denervation auf andere Krankheiten zu untersuchen, die mit einer Fehlregulation des Sympathikus assoziiert werden.

5.2.2.3 Systolischer Praxisblutdruck 6 und 3 Monate nach renaler Denervation

Den Hauptendpunkt der signifikanten Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks 12 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation aufgreifend wurde die Entwicklung des systolischen Praxisblutdrucks auch 6 und 3 Monate nach dem Eingriff nachgezeichnet. Auch hier zeigte sich bereits eine signifikante Absenkung. Nach 6 Monaten sanken die Werte von 156 mmHg auf 139 mmHg mit einem p-Wert von 0,001. Einschränkend ist anzumerken, dass sich die Patientenzahl mit 29 Patienten fast mit der aus der 12-Monats-Analyse deckt. Dies ist dem kontinuierlichen, aber unregelmäßigen Einschluss neuer Patienten im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie geschuldet, die nicht auf das Erreichen einer bestimmten Patientenzahl, sondern auf die Auswertung des konkreten Datenbestandes zu einem bestimmten Zeitpunkt abstellt. Bei der 3-Monats-Untersuchung ergaben die Daten von 42 Patienten eine signifikante Absenkung von 155 mmHg auf 137 mmHg mit einem p-Wert $< 0,001$. Insgesamt zeigt sich somit bereits nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten eine signifikante Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks.

5.2.2.4 Kriterien des Ansprechens auf die renale Denervation

Nach der Unterteilung in Responder und Nicht-Responder verbleiben aus der Gruppe der 27 Patienten 20 Patienten, die als Responder angesehen werden können. Wird allein dieses Kriterium als erfolgsdefinierend festgelegt, war damit die renale Denervation für 74 % der behandelten Patienten als Therapie geeignet. Als zentrales Kriterium diente hierbei die Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks. Für die Reduktion möglicher Endorganschäden spielt auch die Entwicklung des 24-Stunden-Blutdrucks eine wichtige Rolle und wäre daher auch als Kriterium geeignet. Die Beurteilung der Patientenentwicklung erfordert allerdings beim hier gewählten Studiendesign die Möglichkeit eines Vergleiches mit etablierten Studien. Die Maßstäbe wurden daher an die Symplicity HTN-1- und HTN-2-Studien angelehnt, die als Endpunkte auf den systolischen Praxisblutdruck abstellen.

Bei den vor der renalen Denervation erfassten Merkmalen gab es zwischen den Respondern und Nicht-Respondern einen signifikanten Unterschied. Mit einem p-Wert von 0,04 und damit $< 0,05$ liegt der mittlere systolische Praxisblutdruck der Responder mit 162 mmHg über dem der Nicht-Responder mit 144 mmHg. Zwar liegen beide Werte im hypertonen Bereich, dennoch ist vor diesem Hintergrund zu fragen, ob bei den Nicht-Respondern die arterielle Hypertonie nicht ausgeprägt genug ist, um eine Wirkung der renalen Sympathikus-Denervation zeigen zu können. Gegebenenfalls wäre der Versuch, auch bei moderater Hypertonie die renale Sympathikus-Denervation als Therapie zu etablieren, damit ungeeignet.

Ohne signifikant messbaren Unterschied war die Eigenschaft der Patienten in der 24-Stunden-Blutdruckmessung vor renaler Sympathikus-Denervation Dipper zu sein. Dennoch könnte in diesem Merkmal ein wichtiger Faktor für die Erfolgsaussichten einer renalen Sympathikus-Denervation liegen. Keiner der Nicht-Responder 12 Monate nach renaler Denervation hatte vor dem Eingriff eine normale Nachtabsenkung des Blutdrucks. In der Gruppe der Responder gab es hingegen Dipper und Nicht-Dipper. Bezogen auf den beobachteten Unterschied könnte dies bedeuten, dass bei aufgehobener Nacht-Absenkung des mittleren Blutdrucks andere Ursachen im Vordergrund stehen könnten als eine Funktionsstörung des Sympathikus. Das sympathische Nervensystem hat eine bedeutende Wirkung auf die Blutdruckregulation¹⁴ und könnte auch plausibel die natürliche Nachtabsenkung des Blutdrucks erklären. Hinsichtlich der renalen Denervation könnte mit der Untersuchung auf Erhalt der Nacht-Absenkung vor dem Eingriff möglicherweise die Prognose für den Erfolg der Therapie verbunden sein. Dies müsste aber in größerem Umfang, idealerweise auch experimentell, untersucht werden.

5.2.2.5 Unterschiede Responder und Nicht-Responder 12 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation

12 Monate nach der renalen Sympathikus-Denervation zeigte sich eine Reihe signifikanter Unterschiede in den Messwerten der Responder und Nicht-Responder. Dazu gehört nicht nur der systolische Praxisblutdruck als Unterscheidungsmerkmal der beiden Gruppen, sondern mit einem p-Wert von 0,002 auch ein signifikanter Unterschied beim diastolischen Praxisblutdruck. In der Gruppe der Responder lag der Wert bei 79 mmHg im Mittel, während bei den Nicht-Respondern die hypertoniedefinierende Marke von 90 mmHg mit 89 mmHg nur knapp unterschritten wurde. Der systolische 24-Stunden-Blutdruck lag bei den Respondern im Mittel bei 133 mmHg und damit unterhalb der Werte, die eine Hypertonie bedingen. Bei den Nicht-Respondern lag der mittlere

systolische 24-Stunden-Blutdruck bei 158 mmHg und damit im hypertonen Bereich. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. Der systolische 24-Stunden-Blutdruck bei allen Patienten mit 12-Monats-Untersuchung zeigte keine signifikante Absenkung verglichen zum Wert vor der renalen Sympathikus-Denervation, was Anlass zu einer Diskussion über den tatsächlichen Nutzen hinsichtlich einer Risikoreduktion gibt. Bei Betrachtung getrennt nach Respondern und Nicht-Respondern ergibt sich jedoch ein anderes Bild. Wer nach renaler Sympathikus-Denervation durch signifikante Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks in die Kategorie der Responder fällt, scheint auch durch signifikante Absenkung des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks zu profitieren. Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Respondern und Nicht-Respondern ergab sich 12 Monate nach der renalen Sympathikus-Denervation in der Klassifizierung nach der New York Heart Association (NYHA). Vor dem Eingriff hatten sich die beiden Gruppen in diesem Punkt nicht signifikant unterschieden, 12 Monate danach lagen die Responder im Mittel bei 1,8, die Nicht-Responder bei 2,4. Anzumerken ist, dass diese Klassifizierung nach subjektiven Beschwerden erfolgt, also nicht unbedingt einer objektivierbaren Beurteilung der Herzfunktion entspricht. Auch sind ganze Stufen (1 bis 4) üblich.²¹ Rundet man dementsprechend auf ganze Zahlen, relativiert sich der Unterschied.

Zusammenfassend lässt sich aus der unterschiedlichen Entwicklung der Parameter von Respondern und Nicht-Respondern ableiten, dass auf der Identifikation von Prädiktoren für das Ansprechen der renalen Sympathikus-Denervation ein Schwerpunkt künftiger Forschungsarbeit liegen sollte.

5.3 Andere Bewertungen des Therapieerfolges der renalen Sympathikus-Denervation

5.3.1 Vorab ausgewertete Daten 6 Monate nach renaler Denervation

Die Entwicklung des Blutdrucks wird an dieser Stelle mit den im Journal für klinische Endokrinologie veröffentlichten Ergebnissen der 23 Patienten verglichen, für die im Sommer 2014 die Untersuchungsergebnisse 6 Monate nach renaler Denervation vorlagen.⁴³ Die dort untersuchten Patienten sind Teil der hier analysierten Patienten.

6 Monate nach der renalen Denervation zeigten sich mehrere signifikante Unterschiede bei den Blutdruckwerten im Vergleich zu den Werten vor der Denervation. Der mittlere systolische

Praxisblutdruck der 23 Patienten war um mindestens 10 mmHg gegenüber dem Wert vor dem Eingriff gesunken, von 150 auf 134 mmHg. Signifikant waren auch die Unterschiede beim diastolischen Praxisblutdruck (Absinken von 90 auf 85 mmHg) und dem systolischen 24-Stunden-Blutdruck (Absinken von 149 auf 136 mmHg). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen dem diastolischen 24-Stunden-Blutdruck vor und 6 Monate nach dem Eingriff (Absinken von 76 auf 74 mmHg).

Wie oben dargestellt sind entsprechende Unterschiede auch 12 Monate nach der renalen Denervation vorhanden. Damit bestätigt sich die schon im Sommer 2014 aufgezeigte Tendenz.

Aus bisherigen Untersuchungen ist bekannt, dass Wochen bis Monate vergehen können, bis sich nach renaler Sympathikus-Denervation eine blutdrucksenkende Wirkung zeigt.⁴ Bei den hier untersuchten Patienten ist hinsichtlich des systolischen Praxisblutdrucks bereits 3 Monate nach dem Eingriff eine signifikante Absenkung erkennbar, die sich auch 12 Monate danach noch zeigt.

Bei einer Unterteilung der Patienten in Responder und Nicht-Responder entsprechend ihrer 6-Monats-Ergebnisse zeigte sich in der Gruppe der Responder ein signifikant höherer systolischer Blutdruck in der 24-Stunden-Messung verglichen mit den Nicht-Respondern. Zudem war der Body-Mass-Index der Responder signifikant tiefer als derjenige der Nicht-Responder.

Diese Unterschiede waren bei den Patienten, deren Werte 12 Monate nach der renalen Denervation analysiert wurden, nicht signifikant. Dafür lag in der 12-Monats-Analyse der mittlere systolische Praxisblutdruck der Responder signifikant höher als bei den Nicht-Respondern.

Legt man den Schwerpunkt auf die Erforschung von Therapien bei moderatem Hypertonus, sollten als Prädiktoren möglicherweise jedoch nicht die mittlere Höhe des systolischen 24-Stunden-, oder Praxis-Blutdrucks im Vordergrund stehen. Eine Wirksamkeit der renalen Sympathikus-Denervation bei ausgeprägter Hypertonie wurde schließlich bereits in den Symplicity Studien gezeigt.^{16, 25} Vielversprechender könnten andere Vitalparameter sein, z.B. die Eigenschaft Dipper zu sein. Bei moderater therapierefraktärer arterieller Hypertonie steht bislang keine etablierte Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, weshalb gerade hier in der renalen Sympathikus-Denervation Potenzial gesehen werden kann.

5.3.2 Andere Studien und deren wissenschaftliche Rezeption

5.3.2.1 Methodische Aspekte

Die vorliegende prospektive Single-Center-Beobachtungsstudie orientierte sich methodisch bei den Patientenvoraussetzungen in vielerlei Hinsicht an den Symplicity HTN-1- und HTN-2-Studien. So wurde die Definition therapierefraktärer arterieller Hypertonie ebenso übernommen wie die Medikationsvoraussetzungen, die Ausschlussgründe und die Zeitpunkte der Untersuchungen.

Wesentlich verschieden war jedoch die mindestens erforderliche Blutdruckhöhe. Es wurden nicht Werte in der systolischen Praxismessung von über 160 bzw. bei Diabetikern 150 mmHg verlangt,^{16, 25} sondern lediglich hypertoniedefinierende Werte. Bis zum Erscheinen der Symplicity HTN-3-Studie galt die Wirksamkeit der renalen Denervation bei stark überhöhtem Blutdruck als hinreichend belegt und mit der vorliegenden Studie sollte die Auswirkung auf die moderate arterielle Hypertonie untersucht werden. Anders als bei den Symplicity HTN-2- und 3-Studien gab es keine Kontrollgruppe.

Diese Unterschiede finden sich auch in den Studien von Ott et al.⁴⁴ und Kaltenbach et al.⁴⁵ zur Wirksamkeit der renalen Denervation bei moderater therapierefraktärer arterieller Hypertonie.

Unterschiede zu den Symplicity HTN-1 und HTN-2-Studien gab es in der vorliegenden Studie auch bei der Anpassung der antihypertensiven Medikation. In der Symplicity HTN-1-Studie waren Ärzte angehalten die Medikation nicht zu verändern, außer bei medizinischer Notwendigkeit.²⁵ Im Rahmen der Symplicity HTN-2-Studie wurde eine Subanalyse der Daten durchgeführt, die Patientendaten bei Erhöhung der Medikation nicht berücksichtigte.¹⁶ Als Studie, die nach den Erfolgen der Symplicity HTN-1- und 2-Studien die Praxistauglichkeit der renalen Denervation im Alltag untersuchte, wurden diese Aspekte modifiziert. In Zusammenarbeit mit den niedergelassenen betreuenden Ärzten konnte die antihypertensive Medikation nach dem aktuellen Blutdruckprofil angepasst werden. Um eine gewisse Beschränkung der möglichen Einflussgrößen für den Blutdruck zu erreichen, wurde allerdings bei der Definition der Responder eine Erhöhung der Dosis oder Anzahl der Medikation als Ausschlussgrund definiert.

Die antihypertensive Medikation ist bei der Behandlung der therapierefraktären Hypertonie ein immer wiederkehrender Streitpunkt. Die Einflussmöglichkeiten auf den Blutdruck sind vielfältig

und signifikante Veränderungen nach bestimmten Therapieversuchen sind daher nur schwer kausal zu identifizieren. Entsprechende Fragestellungen sind besser in experimentellen Studien zu untersuchen. Die Veränderung der Medikation nach erfolgter renaler Denervation sollte daher in der vorliegenden Arbeit nicht als Störgröße, sondern als Brücke zur alltäglichen Anwendung der renalen Sympathikus-Denervation verstanden werden. Einen neuen Weg gehen bei dieser Frage Fadl et al., die den Behandlungserfolg bei therapierefraktärem Hypertonus ausdrücklich durch spezifisch angepasste Medikation untersuchen.⁴⁶ Die jüngst erschienene Studie von Azizi et al. begegnet diesem Problem hingegen auf wieder andere Weise. Dort wurden strikte Vorgaben bei der Medikation definiert.²⁹

5.3.2.2 Evaluation der Ergebnisse

In den Symplicity HTN-1- und 2-Studien wurden die Endpunkte erreicht und es stellte sich eine andauernde Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks ein. Auch bei der Untersuchung der Patienten mit moderater Hypertonie zeigten Ott et al. eine signifikante Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks um 13 mmHg⁴³, was sich bei Kaltenbach et al. mit einer Absenkung um 13,1 mmHg⁴⁵ sehr ähnlich darstellt. Bei diesen Studien beruhen jedoch die publizierten Ergebnisse auf die Untersuchungen 6 Monate nach dem Eingriff und eine weitere Absenkung des systolischen Blutdrucks in den Folgemonaten ist denkbar. Bei den hier untersuchten Patienten wurde der Endpunkt der Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks erreicht. Der mittlere systolische Praxisblutdruck lag 12 Monate nach der Sympathikus-Denervation 19 mmHg unter dem Ausgangswert.

Unterschiede zeigten sich jedoch bei der Entwicklung der anderen Blutdruckwerte. Sofern bei der Symplicity HTN-2-Studie erfasst, wurde auch eine Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der 24-Stunden-Messung nachgewiesen.¹⁶ Eine solche Absenkung war nach Ott et al. auch bei den renal denervierten Patienten mit moderater Hypertonie signifikant.⁴⁴ Dies gilt auch für die Studie von Kaltenbach et al.⁴⁵ 12 Monate nach renaler Denervation waren jedoch bei den hier untersuchten Patienten weder in der diastolischen Praxismessung noch bei den systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckmessungen signifikante Unterschiede zu den Werten vor dem Eingriff festzustellen. Hier sei nochmals auf die Möglichkeit verwiesen, dass die Patientengruppe durch ihre zufällige Zusammensetzung zu diesen Ergebnissen kam. Immerhin waren bei der im Journal für Klinische Endokrinologie untersuchten Patientengruppe 6 Monate nach dem Eingriff auch beim diastolischen Praxisblutdruck und bei den systolischen Werten der 24-Stunden-Messung signifikante Absenkungen nachweisbar.⁴³ Auch sei an dieser Stelle nochmals auf den erheblichen Unterschied der Entwicklung der Blutdruckwerte in der Gruppe der Responder und Nicht-Responder verwiesen.

So war in der Gruppe der Responder die in anderen Studien beschriebene signifikante Veränderung anderer Vitalparameter ebenfalls nachweisbar. Nach der Responder-Klassifizierung dieser Arbeit waren 74 % der Patienten als Responder anzusehen. Bei den Symplicity HTN-1 und 2-Studien war die Responderrate bei Patienten mit sehr hohem Blutdruck zwischen 84-92 %.^{16, 25}

Welche Faktoren zu einem Ansprechen auf die Denervation führen, ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Nach Urban et al. litten die Patienten möglicherweise nicht an echtem

therapierefraktärem Hypertonus, sondern es handele sich um eine phänotypische Veranlagung oder bei der Durchführung der Denervation sei beispielsweise nicht genug Energie abgegeben worden.²⁴

Nach Erkenntnissen im Tier- und Modell-Versuch hängen die Abgabe der Radiofrequenzenergie und damit die Auswirkung auf das sympathische Nervengeflecht stark von der lokalen Anatomie im Bereich der Nierenarterien ab. So gehe die Verödung größerer Bereiche des sympathischen Nervengeflechts mit einer besseren Blutdrucksenkung einher. Auf das Ausmaß der angestrebten Unterbrechung sympathischer Nerven habe allerdings die Anordnung von Muskel- und Bindegewebe sowie von Lymph- und Blutgefäßen in diesem Bereich großen Einfluss.⁴⁷ Diese neue Erkenntnis kann im hier gewählten Studienmodell der klinischen Beobachtung nicht direkt nachvollzogen werden. Es wurde beispielsweise kein Noradrenalin Spiegel bestimmt, der eine erfolgreiche sympathische Denervation anzeigen könnte. Einzig die Anzahl der Ablationsstellen könnte in eine ähnliche Richtung weisen. Aus den Daten lässt sich analysieren, ob bei den Respondern die Summe der Ablationsstellen in der linken und rechten Nierenarterie signifikant höher ist als bei den Nicht-Respondern. In beiden Gruppen lag allerdings die mittlere Ablationszahl bei 10 und mit einem p-Wert von 0,8 ist der Unterschied nicht signifikant. Inwieweit die Erkenntnisse der bislang experimentellen Studien zu dieser Frage richtungsweisende Impulse für die Suche nach Erfolgsprädiktoren der renalen Sympathikus-Denervation liefern, müssen weitere Studien zeigen.

Ein Hauptproblem bei der vorliegenden Arbeit, aber auch bei der Symplicity HTN-1 und 2-Studie sowie bei Ott et al., ist das Fehlen einer echten Kontrollgruppe mit Verblindung. Dies ist nach den Ergebnissen der Symplicity HTN-3-Studie umso gewichtiger, denn dort zeigte sich zumindest nach den definierten Zielen keine signifikante Blutdrucksenkung zwischen der behandelten Patientengruppe und derjenigen Gruppe, die nur einer Sham-Prozedur unterzogen wurde.²⁷ Ob sämtliche blutdrucksenkende Nachweise allein mit einem Placebo-Effekt erklärbar sind oder auch bei dieser jüngsten großen Studie zur renalen Denervation bestimmte methodische Festlegungen hinterfragt werden sollten, wird heftig diskutiert. Der Wirksamkeitsnachweis der renalen Sympathikus-Denervation bei Azizi et al. markiert den neuesten Punkt im Auf und Ab dieser Therapie.²⁹

Ein bei der Hypertonie-Therapie häufig aufgeworfenes Problem liegt auch bei zahlreichen Studien in der mangelnden Adhärenz vieler Patienten.⁶ Damit ist gemeint, inwieweit der Patient sein Verhalten nach dem mit dem Arzt abgestimmten Therapiekonzept richtet⁴⁸ und hier insbesondere die Medikation korrekt einnimmt. Die Nebenwirkungen der gängigen Medikamente spielen dabei

eine gewichtige Rolle und sollten daher vom behandelnden Arzt bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.⁵ Eventuell könnte eine fehlerhafte Einordnung der Patienten als therapierefraktär erfolgt sein, obwohl nur die Medikation nicht richtig genommen wurde. Selbst in großen Studien gelingt keine Kontrolle der Adhärenz, was fast alle, auch die Symplicity HTN-3-Studie, betrifft.²⁷ Fadl et al. kommen auf der Grundlage dieser Kritik in ihrer Studie zu dem Ergebnis, eine spezifisch an den Patienten angepasste antihypertensive Medikation sei bei therapierefraktärem arteriellem Hypertonus der Behandlung durch renale Denervation überlegen. Der ambulant gemessene systolische Blutdruck sinke signifikant und ausgeprägter in der medikamentös behandelten Gruppe. Die Ergebnisse sind ein Zwischenbericht des eigentlichen Studienziels.⁴⁶ Durch strenge Vorgabe der Medikation wird andererseits der Einfluss der Veränderung der Medikation bei renal denervierten Patienten bei Azizi et al. weitestgehend reduziert.²⁹

Außer der Veränderung des Blutdrucks wird der renalen Denervation auch das Potential anderer organischer Veränderungen zugeschrieben. Nach Brandt et al. konnte z. B. nach renaler Sympathikus-Denervation echokardiographisch eine verbesserte Herzfunktion nachgewiesen werden. Dies wurde unter anderem an einer signifikanten Veränderung der Ejektionsfraktion sowie der interventrikulären Septumdicke und auch des linksventrikulären Füllungsindex gezeigt.²⁰ Mahfoud et al. untersuchten die Entwicklung des Glukose-Stoffwechsels nach renaler Sympathikus-Denervation. Dazu wurden unter anderem der Nüchternblutzucker und Hämoglobin A mit der Glykierungsstelle 1c (HbA1c) gemessen, ein oraler Glukose-Toleranz-Test durchgeführt sowie die Konzentration des C-Peptids und der Insulin-Spiegel gemessen. Es wurde eine signifikante Besserung des Glukose-Stoffwechsels festgestellt, z. B. durch Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers und eine Verringerung der Insulin-Resistenz.¹⁹ Bei der hier erfolgten Analyse der Patientendaten zeigten sich 12 Monate nach der renalen Denervation ein signifikanter Anstieg der Konzentration des High Density Lipoproteins (HDL) in mg/d und ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz. Der Gestaltung der Studie nach kann außer der Beschreibung dieses Befundes kein pathophysiologischer Zusammenhang bewiesen werden. Insbesondere der Anstieg der Herzfrequenz von 66 auf 71 ist auch durch zahlreiche andere Ursachen beeinflussbar und nicht plausibel mit der Therapie direkt zu erklären. Die ermittelten echokardiographischen Werte veränderten sich nicht in signifikanter Weise. Die Abschätzung des längerfristig bestehenden Blutglukosespiegels über HbA1c erbrachte keinen signifikanten Unterschied 12 Monate nach renaler Sympathikus-Denervation. Allerdings wurde der Glukose-Stoffwechsel nicht in der laborchemischen umfassenden Weise überprüft wie bei Mahfoud et al. Weiterhin bestehen

Unterschiede in den Studiendesigns, da bei Brandt et al. und Mahfoud et al. nur Patienten mit einem systolischen Praxisblutdruck von mindestens 160 mmHg eingeschlossen wurden. Der Beobachtungszeitraum dieser Studien lag zudem bei 6 Monaten.

Grundsätzlich sollte angesichts der vorgenannten Erkenntnisse bei der Beurteilung der hier beobachteten Ergebnisse die physiologische Grundlage der renalen Sympathikus-Denervation nicht unbeachtet bleiben. So ist die Senkung des arteriellen Blutdrucks kein Selbstzweck. Letztlich folgt die Gefahr der arteriellen Hypertonie insbesondere aus den damit verbundenen Endorganschäden. Die arterielle Hypertonie stellt hierbei lediglich eine Form der fehlregulierten Sympathikusaktivität dar.⁴⁹ Zwar kann über die Höhe der Noradrenalinausschüttung auf die Aktivität des Sympathikus geschlossen werden, doch sind mit der Messung des Noradrenalinspiegels spezifische Schwierigkeiten verbunden. Auch kann die Aktivität des Sympathikus je nach Organsystem variieren. In der klinischen Praxis ist die Bestimmung des arteriellen Blutdrucks ein vereinfachtes und leicht praktikables Verfahren zur Beurteilung der sympathischen Aktivität im Ganzen.¹⁵ Eine nur moderate arterielle Hypertonie oder Normotension darf deshalb umgekehrt nicht dazu verleiten, den Einfluss des Sympathikus bei einer ganzen Reihe typischerweise mit einem überaktiven Sympathikus assoziierter Erkrankungen zu unterschätzen. Aus Tierversuchen, aber auch aus ersten Versuchen mit Probanden ist bekannt, dass bei sympathikusassoziierten Erkrankungen wie Vorhofflimmern oder bestimmten Formen der Kardiomyopathie nach renaler Sympathikus-Denervation eine signifikante Besserung eintreten kann. Diese Ergebnisse waren auch unabhängig von einer blutdrucksenkenden Wirkung zu beobachten.⁴⁹ Dies eröffnet nicht nur bei Patienten mit moderater arterieller Hypertonie, sondern auch bei anderen sympathikusassoziierten Erkrankungen ein neues Behandlungsspektrum, das nicht allein auf eine Blutdrucksenkung als Therapierfolg abstellt.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse waren der primären Fragestellung nach nicht geeignet solche Ergebnisse zu reproduzieren. Bei einer tendenziell geringen Auswirkung der renalen Sympathikus-Denervation auf die Blutdruckwerte bei moderater arterieller Hypertonie sollte jedoch hier in zukünftigen Studien ein Schwerpunkt liegen.

Markant waren gerade beim Vergleich der Entwicklung zahlreicher Vitalwerte die Unterschiede zwischen Respondern und Nicht-Respondern. Hinsichtlich der Identifikation prädiktiver Merkmale für den Erfolg der renalen Sympathikus-Denervation fielen in den Symplicity HTN-1 und 2-Studien unter anderem ein hoher mittlerer systolischer Praxisblutdruck und eine niedrige Herzfrequenz auf.^{15, 24} Die Suche nach Prädiktoren ergab in der vorliegenden Studie ebenfalls einen höheren systolischen Praxisblutdruck in der Gruppe der Responder. Bei anderen Merkmalen

bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die Höhe des systolischen Blutdrucks ist möglicherweise bei der Suche nach einer Therapie für moderate Hypertonie nicht der geeignetste Faktor, so dass bei den anderen Merkmalen verstärkt weitergesucht werden sollte. Die Funktionen des Sympathikus sind komplex und könnten in diverser Form ein Ansprechen auf die Sympathikus-Denervation anzeigen.

6 Schlussfolgerung

Die Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie ist ein kontrovers diskutiertes Thema. Während die richtungsweisenden Studien Symplicity HTN-1 und insbesondere HTN-2 der renalen Sympathikus-Denervation beeindruckende Erfolge in der Blutdrucksenkung attestierten^{16, 25}, legt die Symplicity HTN-3-Studie die Beurteilung der Wirkung der renalen Denervation als Placebo-Therapie nahe.²⁷ Letztere Studie ist nun Anlass für einige gesetzliche Krankenkassen die renale Denervation aus ihrem Leistungsspektrum zu nehmen.⁵⁰

In dieses spannungsgeladene Umfeld fällt die Auswertung der ersten Patientendaten der in der Klinik für Kardiologie des Charité Campus Benjamin Franklin renal denervierten Patienten. Bis dato war die renale Denervation als Kassenleistung eine regulär in der Klinik angewandte Therapie. Diese Beobachtungsstudie sollte vor diesem Hintergrund die Entwicklung vor allem des systolischen Praxisblutdrucks nach renaler Denervation nachzeichnen und zwar nicht unter artifiziellen Studienbedingungen, sondern unter Alltagsbedingungen. Es zeigte sich im Mittel eine signifikante Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks. Die signifikante Senkung des diastolischen Praxisblutdrucks sowie des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks war aber nur bei Blick auf die Analyse der vorab im Sommer 2014 analysierten Patientendaten 6 Monate nach dem Eingriff⁴³ sowie bei getrennter Betrachtung der Responder und Nicht-Responder in der 12-Monats-Messung erkennbar. Dies sollte Anlass geben, weitere Nachforschungen zur Identifikation möglicher Prädiktoren für den Therapieerfolg zu betreiben.

Solange der Erfolg der renalen Sympathikus-Denervation bei moderater therapierefraktärer arterieller Hypertonie noch nicht nach entsprechenden Prädiktoren vorhersagbar ist, muss auch weiter an andere Behandlungsformen gedacht werden. Es wäre angelehnt an Fadl. et al. beispielsweise interessant, neben eine renal denervierte Patientengruppe eine medikamentös adaptiert behandelte zu stellen und zu beobachten.⁴⁶ Hierbei sollten neben den Beobachtungscharakter auch Erwägungen der Verallgemeinerung treten. Das bedeutet z. B. statistische Überlegungen zur nötigen Größe der Gruppen im Rahmen des Studien-Designs, eine Randomisierung und verblindete Untersuchung.

Die Blutdruckregulation des Körpers ist ein komplexes System, auf das zahlreiche Faktoren Einfluss nehmen. Die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems durch die renale

Denervation und pharmakologische Wirkstoffe stellen nur zwei Möglichkeiten der Einwirkung auf dieses System dar. Bei mehreren einwirkenden Faktoren, wie z. B. der renalen Denervation und zugleich antihypertensiven Medikation, wird es kaum möglich sein, den letztlich kausalen Faktor für eine signifikante Veränderung zu identifizieren. Möglicherweise zeigt auch erst ihr Zusammenspiel Wirkungen. Eine untersuchbare Frage wäre beispielsweise, ob die renale Denervation ein Ansprechen auf antihypertensive Medikamente begünstigt.

Auch die Entwicklung neuer Instrumente zur kathetergestützten renalen Sympathikus-Denervation stellt vor dem Hintergrund aktueller anatomischer Erkenntnisse des Sympathikus-Verlaufes einen vielversprechenden Forschungsansatz dar. Dabei muss sichergestellt werden, dass das sympathische Nervengeflecht in der Adventitia der Nierenarterien möglichst umfassend durchtrennt wird.⁴⁷

Ein Fakt bleibt, dass auch therapierefraktärer Hypertonus grundsätzlich behandelt werden kann. Soweit ersichtlich bleibt allerdings in allen Studien bislang eine zufriedenstellende Identifikation positiver Prädiktoren für die verschiedenen Therapieverfahren aus. Für die renale Denervation könnte sich z.B. auch eine intensivere Untersuchung der Dipper-Eigenschaft lohnen, auch wenn hier kein signifikanter Unterschied bestand. Immerhin fällt auf, dass kein einziger Nicht-Responder vor dem Eingriff eine physiologische Nacht-Absenkung hatte. Da das sympathische Nervensystem eine zentrale Rolle bei der Anpassung der Organe an den zirkadianen Rhythmus besitzt, wäre dies auch aus physiologischer Erwägung möglich. Umgekehrt könnten andere Ursachen einer Hypertonie bei Nicht-Dippem im Raum stehen, die dann nicht optimal durch die renale Sympathikus-Denervation behandelt werden können. Hierzu sind weitere Untersuchungen nötig, die auch auf experimenteller Ebene Klarheit bringen könnten.

Der renalen Denervation kann auf der Grundlage ihrer theoretischen Wirkweise und bisherigen Studienergebnisse auch durch die Symplicity HTN-3-Studie nicht grundsätzlich ihre Existenzberechtigung abgesprochen werden. Richtungsweisend könnte hierbei die jüngst veröffentlichte Studie von Azizi et al. sein.²⁹ So liegt nun große Hoffnung für die Behandlung therapierefraktärer arterieller Hypertonie in einer kontrollierten Kombination aus Medikation und renaler Sympathikus-Denervation.

Soweit bei den meisten bisherigen Studien allerdings keine systematische Unterteilung in methodische Bedenken und biologische Prädiktoren für den Erfolg einer renalen Denervation erfolgt, bleiben viele Gedanken zur Wirksamkeit Spekulation. Hier ist eine wissenschaftliche Auseinandersetzung dringend geboten.

Sollten entsprechende Prädiktoren identifizierbar sein, kann jedoch auch nach den Ergebnissen dieser Arbeit durch die renale Sympathikus-Denervation bei moderatem therapierefraktärem Hypertonus positiv auf den Blutdruck und möglicherweise auf andere organische Erkrankungen eingewirkt werden.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage der sympathischen Nerven um die Nierenarterie ¹³	12
Abbildung 2: Schema Symplicity Kathetersystem in der Nierenarterie ³⁰	33
Abbildung 3: Schema Lage der Ablationsstellen ⁴⁰	34
Abbildung 4: Systolischer Praxisblutdruck vor renaler Denervation (RDN) und 12 Monate danach.	44
Abbildung 5: Anzahl der Responder / Nicht-Responder in den Gruppen der Dipper / Nicht-Dipper.	58
Abbildung 6: Systolischer (syst.) Praxisblutdruck vor renaler Denervation (RDN) und 6 Monate danach.....	59
Abbildung 7: Systolischer (syst.) Praxisblutdruck vor renaler Denervation (RDN) und 3 Monate danach.....	60

8 Quellenverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Weltgesundheitstag 2013 steht unter dem Motto "Hypertonie". *Epidemiologisches Bulletin*. 2013;13:105-114
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-2260
3. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J. Hypertens*. 2009;27:963-975
4. Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, Haller H, Hausberg M, Hoppe UC, Hoyer J, Hahn K, Keller T, Kramer BK, Kreutz R, Potthoff SA, Reinecke H, Schmieder R, Schwenger V, Kintscher U, Bohm M, Rump LC. Interventionelle renale

Sympathikusdenervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie. Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011;136:2418

5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 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). *J. Hypertens.* 2013;31:1281-1357
6. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Vonken EJ, Rookmaaker MB, Bots ML, Doevendans PA, Blankestijn PJ, Spiering W. Eligibility for percutaneous renal denervation: The importance of a systematic screening. *J. Hypertens.* 2013;31:1662-1668
7. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: How did we get here, present status, and future directions. *Circulation.* 2014;129:1440-1451
8. Townsend RR. Interventional management in hypertension: Where do we stand? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2014;23:444-448
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-1281
10. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK, Shaw J, Krum H, Dixon JB, Barton DA, Schlaich MP. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60:1479-1484
11. Persson PB, in Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl (Hrsg.). 24.1 Das Vegetativum. *Physiologie.* Thieme 2010, S. 800-812
12. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: The antihypertensive effect of renal denervation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010;298:R245-253
13. Medtronic Inc. <http://www.medtronicrdn.com/intl/healthcare-professionals/about-rdn/index.htm>. 2014; zuletzt abgerufen 23.12.2014
14. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension.* 2013;61:556-560
15. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension.* 1988;11:3-20

16. Symplicity HTN-2 IE, MD, Krum, H, Sobotka, PA, Schlaich, MP, Schmieder, RE, Böhm, M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the symplicity htn-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-1909
17. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2004;17:217-222
18. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: Its relevance in hypertension and heart failure. *Eur. Heart J*. 2012;33:1058-1066
19. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Bohm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. *Circulation*. 2011;123:1940-1946
20. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;59:901-909
21. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag; 2013, S. 213, 301-306, 712, 746-754
22. Mehta R, Drawz PE. Is nocturnal blood pressure reduction the secret to reducing the rate of progression of hypertensive chronic kidney disease? *Curr. Hypertens. Rep*. 2011;13:378-385
23. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: Nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vascular health and risk management*. 2013;9:125-133
24. Urban D, Ewen S, Ukena C, Linz D, Bohm M, Mahfoud F. Treating resistant hypertension: Role of renal denervation. *Integr. Blood Press. Control*. 2013;6:119-128
25. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-917
26. Esler MD, Bohm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the symplicity htn-2 randomized clinical trial. *Eur. Heart J*. 2014;35:1752-1759
27. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2014;370:1393-1401

28. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Massaro JM, Negoita M, Oparil S, Rocha-Singh K, Straley C, Townsend RR, Bakris G. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Rationale and design of the symplicity htn-3 trial. *Clin. Cardiol.* 2012;35:528-535
29. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (denerhtn): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1957-1965
30. Medtronic Inc. <http://www.medtronicrdn.com/intl/healthcare-professionals/symplicity-rdn-system/symplicity-clinical-trial-data/index.htm>. 2014; zuletzt abgerufen 23.12.2014
31. Members ATF, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Council ES, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Guidelines ECFP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Reviewers D, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Ž, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 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). *Eur. Heart J.* 2013;34:2159-2219
32. Potthoff SA, Beuschlein F, Vonend O. Primärer Hyperaldosteronismus - Diagnostik und Therapie. Primay hyperaldosteronism - diagnostic and treatment. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2012;137:2480-2484
33. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur. Heart J.* 2012;33:1787-1847
34. Erdmann E. *Klinische Kardiologie*. Springer; 2009, S. 11

35. 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;126:2976-2982
36. Ardian Inc. Symplicity. *Symplicity Generator Benutzerhandbuch für Modell G2*. 2010
37. Medtronic Inc. Symplicity-Katheter. *Catheter Specification*. 2011
38. Medtronic Inc. Symplicity System der renalen Denervierung. *Vorbereitung des Eingriffs*. 2011
39. Medtronic Inc. Symplicity Generator Modell G 2. *Generator Specifications*. 2011
40. Medtronic Inc. <http://www.medtronicrdn.com/intl/healthcare-professionals/about-rdn/about-the-procedure/index.htm>. 2014; zuletzt abgerufen 23.12.2014
41. Schild HH. *Angiographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003, S. 4
42. Rossboth D, Gay J, Lin V. *Einführung in Evidence Based Medicine*. Wien: Facultas; 2007, S. 62
43. Sinning D, Rombach S, Schultheiss H, Gross M. Stellenwert der renalen Sympathikusdenervation in der Hypertonietherapie und darüber hinaus – Erfahrungen aus Berlin. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;7:130-135
44. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R, Spies A, Ukena C, Laufs U, Uder M, Bohm M, Schmieder RE. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62:1880-1886
45. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: A pilot study. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2013;81:335-339
46. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, Gjonnaess E, Hjornholm U, Kjaer VN, Rostrup M, Os I, Stenehjem A, Hoiieggen A. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63:991-999
47. Tzafriiri AR, Keating JH, Markham PM, Spognardi AM, JR LS, Wong G, Zani BG, Highsmith D, O'Fallon P, Fuimaono K, Mahfoud F, Edelman ER. Arterial microanatomy determines the success of energy-based renal denervation in controlling hypertension. *Sci. Transl. Med*. 2015;7:285ra65
48. Gould E, Mitty E. Medication adherence is a partnership, medication compliance is not. *Geriatric Nursing*. 2010;31:290-298
49. McArdle MJ, deGoma EM, Cohen DL, Townsend RR, Wilensky RL, Giri J. Beyond blood pressure: Percutaneous renal denervation for the management of sympathetic

hyperactivity and associated disease states. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:001415

50. Deutsche Krankenhaus Gesellschaft DKG. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden - hier: Renale Denervation. http://www.dkgev.de/dkg.php/cat/133/aid/12273/title/neue_untersuchungs-_und_behandlungsmethoden_-_hier%3arenale_denervation2014; zuletzt abgerufen 23.12.2014

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefan Rombach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die renale Sympathikus-Denervation bei Patienten mit milder therapierefraktärer Hypertonie – Wirksamkeit der Therapie und Identifikation von Prädiktoren für ihr Ansprechen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 20. Juli 2015

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Publikationsliste

Sinning D, Rombach S, Schultheiss H, Gross M.

Stellenwert der renalen Sympathikusdenervation in der Hypertonietherapie und darüber hinaus – Erfahrungen aus Berlin.

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel – Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.

2014;7:130-135

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Stefan Rombach hatte Anteil an der folgenden Publikation:

Sinning D, Rombach S, Schultheiss H, Gross M.

Stellenwert der renalen Sympathikusdenervation in der Hypertonietherapie und darüber hinaus – Erfahrungen aus Berlin.

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel – Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.

2014;7:130-135

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Einleitung, Literaturrecherche

12 Danksagung

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. Michael Groß für die Überlassung des Dissertationsthemas, die bereichernde Diskussion der Ergebnisse und die Möglichkeit eines Einblicks in die Praxis der interventionellen Kardiologie und Angiologie.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. David Sinning, der geduldig und zuverlässig jederzeit meine Fragen beantwortete. Ohne seine sorgfältige Organisation der Patientenuntersuchungen und tatkräftige Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Mir ist bewusst, dass dies bei den Herausforderungen des Klinikalltags keine Selbstverständlichkeit ist. Seine in allen Bereichen optimale Einhaltung der wissenschaftlichen Standards einer Universitätsklinik, kompetente Betreuung meines Projekts und insbesondere sein zugleich freundlicher und sachkundiger Umgang mit Patienten möchte ich mir auch in der zukünftigen ärztlichen Tätigkeit zum Vorbild nehmen.

Weiterhin möchte ich allen Beschäftigten des Charité Campus Benjamin Franklin danken, die zu dieser Arbeit beigetragen haben. Dazu gehören v.a. Frau Ruth Brennfleck bei der Erhebung der Patientendaten und Frau Sabine Struve, die mir bei organisatorischen Fragen gerade zu Beginn der Arbeit eine große Hilfe war. Herrn Klaus Lenz möchte ich für die Beratung zur Statistik danken, aber auch darüber hinaus für wertvolle Tipps zu den Anforderungen bei der Erstellung einer Dissertation.

Ich danke allen Freunden, die mir das Leben um die Dissertation herum angenehm gemacht haben.

Besonders möchte ich mich bei Julia Riedle bedanken, die mir privat seit vielen Jahren den Rückhalt gibt, ohne den man die großen wie die kleinen Schwierigkeiten des Lebens nicht meistern kann.

Ganz herzlichen Dank gilt meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, die mich hier, wie auch sonst immer im Leben, unterstützt haben.