

Aus dem Institut/der Klinik für Nephrologie und Endokrinologie (CC13)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Renale Denervation - eine retrospektive Datenanalyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christopher Jürgen Gohlisch

aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Zusammenfassung.....	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung:.....	1
1.2 Abstract:.....	2
2 Einleitung.....	3
2.1 Evaluation der arteriellen Hypertonie.....	4
2.2 Probleme der Evaluation von arteriellen Hypertonikern.....	9
2.3 Therapierefraktäre Hypertonie.....	10
2.4 Renale Denervation.....	13
3 Methoden.....	15
3.1 Patientenkollektiv und Prädiagnostik.....	15
3.2 Einschlusskriterien.....	17
3.3 Ausschlusskriterien.....	17
3.4 Technische Voraussetzungen und Intervention.....	17
3.5 Periprozedurale Datenerhebung.....	19
3.6 Statistik.....	20
4 Ergebnisse.....	21
5 Diskussion.....	36
5.1 Renale Denervation am Campus Benjamin Franklin.....	36
5.2 Patientenbezogene Prädiktoren.....	39
5.3 Komorbiditäten als Prädiktor.....	42
5.4 Parameter der Gefäßsteifigkeit und zentraler Blutdruck.....	42
5.5 Prozedurale Faktoren und Anatomie.....	43
6 Konklusion.....	47
Literaturverzeichnis.....	48
Eidesstattliche Versicherung.....	53
Lebenslauf.....	54
Danksagung.....	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: periphere und zentrale Pulswelle	4
Abbildung 2: altersabhängige Veränderung der zentralen und peripheren Puswelle	6
Abbildung 3: PSPB-Reduktion aller Patienten im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN.	21
Abbildung 4: PDPB-Reduktion aller Patienten im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN.	22
Abbildung 5: ZSPB-Reduktion nach RDN im Verlgleich zum Zeitpunkt vor RDN	23
Abbildung 6: PSPB-Reduktion der Responder im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN	24
Abbildung 7: PDPB-Reduktion der respondierenden Patienten zum Zeitpunkt vor RDN	25
Abbildung 8: PSPB-Reduktion nach PSPB vor RDN.....	25
Abbildung 9: Korrelation PSPB-Reduktion nach 12 Monaten und initialer PSPB	26
Abbildung 10: SB-Reduktion in Bezug auf den Ausgangs-ABDM aller Patienten	27
Abbildung 11: DB-Reduktion in Bezug auf den Ausgangs-ABDM aller Patienten.....	28
Abbildung 12: SB-Reduktion im ABDM der Responder	29
Abbildung 13: DB-Reduktion im ABDM der Responder.....	29
Abbildung 14: SB-Reduktion im ABDM bei Patienten mit normaler Anatomie.	31
Abbildung 15: SB-Reduktion im ABDM bei Patienten mit abweichender Anatomie.	31
Abbildung 16: Korrelation SB-Reduktion im ABDM zum Ausgangswert nach 12 Monaten.....	32
Abbildung 17: SB-Reduktion im ABDM bei Patienten in Abhängigkeit des Ausgangwertes	33
Abbildung 18: SB-Reduktion vom Ausgangs-SB Patienten mit und ohne DM	35
Abbildung 19: PWV-Reduktion in Bezug auf die PWV vor RDN.....	35
Abbildung 20: Unterschiedliche Gefäßanatomie	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen für Bluthochdruck mittels verschiedener Messverfahren	8
Tabelle 2: Sekundäre Hypertonieursachen [37-40].....	11
Tabelle 3: Biometrische Daten des untersuchten Patientenkollektivs	16
Tabelle 4: Anzahl der eingenommenen Medikamente vor renaler Denervation.....	16
Tabelle 5: Prädiktiven Faktoren bei Respondern und non-Responder.....	33
Tabelle 6: Reduktion der Praxis- und ABDM-Werte nach 6 und 12 Monaten.....	39

Abkürzungsverzeichnis

ABDM	“Ambulatory Blood Pressure Monitoring” (engl.)
AOBPM	“Automated Office Blood Pressure Measurement” (engl.)
ACE	“Angiotensin Convertin Enzym” (engl.)
BMI	“Body Mass Index” (engl.)
COPD	“Chronic Obstructive Pulmonary Disease” (engl.)
DB	Diastolischer Blutdruck
DHL	Deutsche Hochdruckliga
DM	Diabetes mellitus Typ II
ESH	“European society of hypertension” (engl.)
HBPM	“Home Blood Pressure Monitoring” (engl.)
aHTN	Arterielle Hypertonie
rHTN	therapierefraktäre Hypertonie
sHTN	sekundäre Hypertonie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PDB	Peripher diastolischer Blutdruck
PDPB	Peripher diastolischer Praxisblutdruck
pPD	Peripherer Pulsdruck
PSB	Peripher systolischer Blutdruck
PSPB	Peripher systolischer Praxisblutdruck
PWV	aortale Pulswellengeschwindigkeit
RDN	Renale Denervation
SB	Systolischer Blutdruck
SNS	Symathisches Nervensystem
WHO	“World Health Organisation”
zBD	Zentraler Blutdruck
zPD	Zentraler Pulsdruck
ZSB	Zentral systolischer Blutdruck
ZSDB	Zentral diastolischer Praxisblutdruck
ZSPB	Zentral systolischer Praxisblutdruck

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung:

Die vorliegende Arbeit untersucht an Hand einer retrospektiven Datenanalyse die Auswirkungen der renalen Denervation auf unterschiedliche Blutdrücke, sowie den Einfluss prozeduraler und patientenbezogener Faktoren auf den Erfolg der renalen Denervation.

Hintergrund: Die renale Denervation beeinflusst die Aktivität des sympathischen Nervensystems und kann so zur Therapie von therapierefraktären Hypertonikern beitragen. Nicht bei allen Patienten ist dieses Verfahren erfolgreich. Bisher ist nicht ausreichend bekannt welche Faktoren den Erfolg der renalen Denervation beeinflussen.

Methoden: 42 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie konnten nach renaler Denervation zur retrospektiven Datenanalyse über 12 Monate herangezogen werden. Es wurden Daten zur Praxis- und Langzeitblutdruckmessung, zum zentralen Blutdruck, zur Pulswellengeschwindigkeit, sowie zu patientenbezogenen Parametern ausgewertet.

Ergebnisse: Die Praxisblutdruckreduktion nach 12 Monaten betrug 9.6 ± 21 mmHg / 4 ± 11.3 mmHg ($p < 0.05$). Die Reduktion des zentralen systolischen Praxisblutdrucks lag bei 12.3 ± 21 mmHg ($p < 0.05$). Die Langzeitblutdruckreduktion nach 12 Monaten betrug 6.8 ± 15.6 mmHg / 4.9 ± 10 mmHg ($p < 0.05$). 50% der Patient waren Responder mit einer systolischen Reduktion von mind. 5 mmHg und zeigten eine Reduktion von 18.4 ± 9.2 mmHg / 11.1 ± 8.6 mmHg. Ein Respondieren der Intervention war von systolischen und diastolischen Ausgangsblutdruck, der Gefäßanatomie und vom Vorliegen eines Diabetes mellitus abhängig.

Zusammenfassung: Die renale Denervation kann bei therapierefraktärer Hypertonie zur adäquaten Blutdrucksenkung beitragen. Es existieren dabei verschiedene Parameter, die den Erfolg der Intervention beeinflussen.

1.2 Abstract:

This work examines the impact of renal denervation on different blood pressures and the influence of patient-related and procedural factors on success of renal denervation.

Background: Renal denervation contributes the activity of sympathetic nervous system and is a possibility for treating resistant hypertension although not successful in all patients. Till today it is less known about the factors influencing the success of renal denervation.

Methods: Data from 42 patients with resistant hypertension were analyzed for 12 months after renal denervation. Analyzed data include office and ambulatory blood pressure, central blood pressure, pulse wave velocity and patient-related factors.

Results: Office blood pressure reduction after 12 months was 9.6 ± 21 mmHg / 4 ± 11.3 mmHg ($p < 0.05$). Reduction in central systolic blood pressure at 12 months was 12.3 ± 21 mmHg ($p < 0.05$). Ambulatory blood pressure reduction was 6.8 ± 15.6 mmHg / 4.9 ± 10 mmHg ($p < 0.05$). 50% of the patients had a systolic reduction of at least 5 mmHg and were defined as responder. Responding depend on height of systolic and diastolic blood pressure before renal denervation, vascular anatomy and diabetes mellitus.

Summary: Renal denervation is a possibility to reduce blood pressure in resistant hypertension. There seems to be different parameters influencing the success of renal denervation.

2 Einleitung

Die arterielle Hypertonie stellt mit etwa 20 Millionen Erkrankten in Deutschland und weltweit etwa 972 Millionen erkrankten Patienten eine der häufigsten Erkrankungen mit stabiler Prävalenz dar [1]. Daten der „Global Burden of Disease Study“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2010 zeigen, dass die arterielle Hypertonie der führende Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität ist [2]. In Folge des erhöhten Risikos für Herzinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, Schlaganfall, chronische Niereninsuffizienz [3] und Demenz [4] ist die arterielle Hypertonie mit dem höchsten Verlust an Lebensjahren assoziiert [2]. Weltweit sterben jährlich laut Daten der WHO etwa 9,4 Millionen Menschen an den Folgen der Hypertonie. In Deutschland sind laut Daten des statistischen Bundesamtes 39% der Todesursachen auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückzuführen, entsprechend ca. 340.000 Todesfällen pro Jahr.

Die Hypertonieprävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter in Folge der biologischen Seneszenz zu. Wie im Bundesgesundheitsurvey 1998 dargelegt haben etwa 15% der Altersgruppe von 20-29 Jahren, mehr als jeder 2te im Alter von 50-59 Jahren und mehr als 3 von 4 Bundesbürgern im Alter von 70-79 Jahren einen Hypertonus. Entsprechend der zunehmenden Alterung der Bevölkerung und bei Zunahme der Lebenserwartung ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der Hypertonie in Zukunft weiter zunehmen wird [5].

Eine epidemiologische Übersichtsarbeit von Neuhauser et al. zeigt, dass aktuell etwa 80% der Hypertoniker um ihrer Erkrankung wissen, 72% behandelt und etwa 51% einen Blutdruckzielwert entsprechend der aktuellen Leitlinien unterhalb von 140/90 mmHg erreichen. Im Jahr 1998 lag die Anzahl kontrollierter Hypertoniker noch bei 23% [6]. Damit liegt Deutschland vor Großbritannien mit 27% und auf einem Niveau mit den USA, welche 53% kontrollierte Hypertoniker aufweisen [7]. Im Vergleich der Jahre 1997-1999 und 2008-2011 ist es in Deutschland zu einer bevölkerungsweiten Reduktion des systolischen Blutdrucks von im Mittel 4,2 mmHg gekommen. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung geht dies mit einer deutlichen Reduktion der Mortalität einher. Eine Reduktion des systolischen Bevölkerungsmittelwertes um 2 mmHg führt zu einem Rückgang der Mortalität durch KHK um 7% und durch Apoplex um 10% [8]. Trotz der besseren Blutdruckeinstellung weisen die Daten des statistischen Bundesamtes eine Verdopplung der durch Hypertonie direkt bedingten Todesfälle von 18.775 im Jahr 2000 auf 41.772 im Jahr 2015 aus [9]. Eine der Ursachen hierfür ist die unzureichende Blutdruckeinstellung von Patienten mittels medikamentöser Therapie. Ein Teil dieser Patienten wird als therapierefraktär bezeichnet und macht etwa 5-15% aller Hypertoniker aus [10].

2.1 Evaluation der arteriellen Hypertonie

Pulswellenanalyse

Im Rahmen der klassischen Pulswellenanalyse an peripheren Arterien, beispielsweise der A. radialis, können neben dem peripheren systolischen und diastolischen Blutdruck auch weitere wichtige Parameter, wie Pulsdruck und Augmentationsdruck entnommen werden. Die Pulscurve ist dabei als die vom Herzen erzeugte und über die Gefäßwände vortgeleitete Druckkurve definiert. Die initial bestehende antegrade Pulswelle wird insbesondere an den Gefäßaufzweigungen reflektiert und erzeugt dadurch einer retrograde Pulswelle, die im Verlauf die antegrade Pulswelle überlagert. Der erste Abschnitt der Pulswelle stellt die durch die kardiale Auswurfleistung erzeugte antegrade Pulswelle dar. Im Anschluss kommt es bei elastischen Gefäßen zu einem Abfall der Druckkurve, die von einem kurzfristigen Anstieg gefolgt ist. Dieser erneute Anstieg ist Ausdruck der Überlagerung der antegraden Pulswelle durch die reflektierte retrograde Pulswelle. Anschließend kommt es zu einer Absenkung des Pulsdrucks auf ein Minimum. Das Minimum der Pulswelle stellt den diastolischen Blutdruck und das Maximum den systolischen Blutdruck dar. Die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck ist definiert als Pulsdruck. Eine typische Pulswelle ist in Abbildung 1 dargestellt.

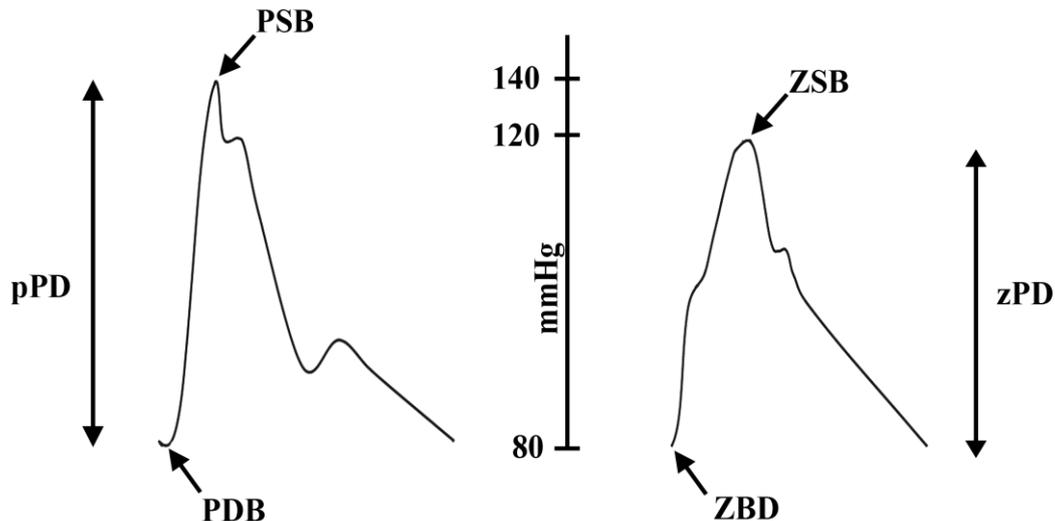


Abbildung 1: periphere und zentrale Pulswelle

(PSB=peripher systolischer Blutdruck, PDB= peripher diastolischer Blutdruck, ZSB= zentraler systolischer Blutdruck, ZDB= zentraler diastolischer Blutdruck, pPD=peripherer Pulsdruck, zPD= zentraler Pulsdruck)

Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“, PWV)

Eine weitere, indirekte Information der Pulswelle ist die PWV. Die über die Gefäßwände übertragene Pulswelle führt zu einer transversalen und einer longitudinalen Druckwelle. Je elasti-

scher die Gefäßwände sind, desto größer ist die transversal gespeicherte potentielle Energie, die in der Diastole freigegeben wird. Entsprechend ist die longitudinal wirkende Energie und damit die Geschwindigkeit der Pulswelle gering. Je geringer die Gefäßcompliance, desto größer wird die longitudinal wirkende Kraft im Rahmen einer verminderten Dämpfung durch transversale Ausdehnung. Die PWV nimmt demnach zu. In Folge eines Elastizitätsverlustes der Gefäße von zentral nach peripher und auf Grund eines abnehmenden Gefäßdurchmessers nimmt die PWV daher von zentral nach peripher zu. Da die zentralen Gefäße eine deutlich höhere Elastizität als die peripheren Gefäße aufweisen, ist die PWV somit ein besonders guter Parameter zur Erfassung der aortalen Elastizität. Entsprechend dem Verständnis der Pulswelle bestehen somit unterschiedliche Parameter zur Erfassung des Blutdrucks und der Gefäßelastizität. Die aortale PWV stellt den Goldstandard zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit dar.

Amplifikation

Die Form der Pulswelle unterscheidet sich jedoch nach den Gefäßeigenschaften und damit dem Ort der Erfassung. So nimmt die Amplitude der Pulswelle beim Gesunden von zentral nach peripher in Folge einer zur Peripherie hin abnehmenden Gefäßelastizität und in Folge eines verminderten Gefäßdurchmessers zu. Dieser physiologische Vorgang wird als Amplifikation bezeichnet und ist mit einer peripheren Erhöhung des systolischen Blutdrucks verbunden.

Augmentation

Bei zunehmend erhöhter Steifigkeit der zentralen arteriellen Gefäße steigt die PWV und damit fällt die reflektierte retrograde Pulswelle zeitlich früher mit der antegraden Welle zusammen, was zu einer deutlichen Erhöhung des zentralen systolischen Blutdrucks bei konstantem diastolischen Blutdruck führt. Folge ist eine Erhöhung des zentralen Pulsdrucks (zPD). Dieses pathophysiologische Phänomen wird als Augmentation bezeichnet. Abbildung 2 stellt exemplarisch die Veränderung der Pulswelle über die Lebenszeit dar. Bei jungen Patienten ist ein Anstieg der Pulswellenamplitude und des systolischen Drucks von zentral nach peripher in Folge Amplifikation zu sehen, welcher mit zunehmendem Alter in Folge der Augmentation nachlässt bis der zentrale systolische Blutdruck und die zentrale Pulswellenamplitude die der Peripherie übersteigt.

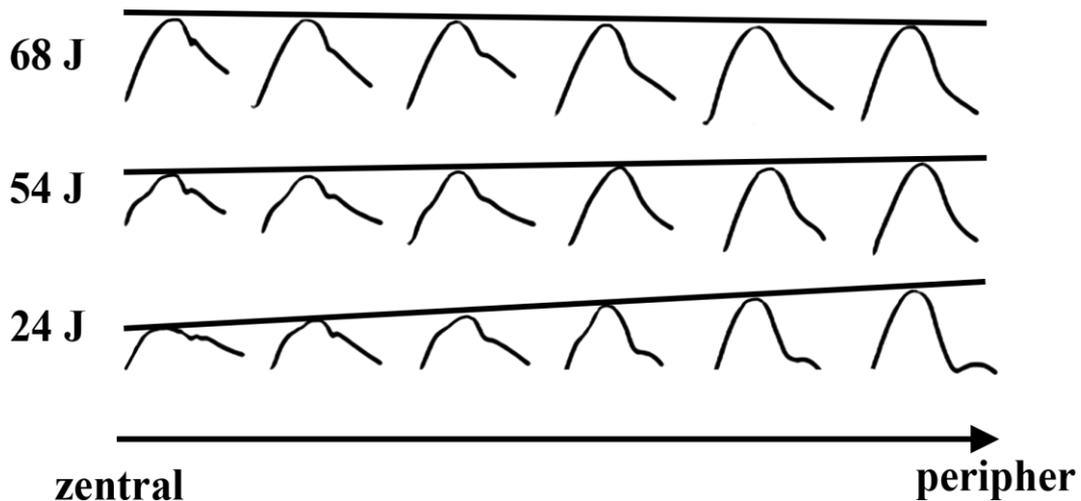


Abbildung 2: altersabhängige Veränderung der zentralen und peripheren Pulswelle

Aus Amplifikation und Augmentation folgt, dass sich die zentrale von der peripheren Pulsdruckkurve und entsprechend der zentrale und der periphere Blutdruck voneinander unterscheiden.

Peripherer Blutdruck

Der periphere Blutdruck ist der an den Extremitäten oszillometrisch oder auskultatorisch erfasste Blutdruck. Er setzt sich aus einem systolischen und einem diastolischen Blutdruck zusammen und divergiert unter physiologischen Bedingungen in Folge der Pulswellenamplifikation vom zentralen Blutdruck.

Zentraler Blutdruck (zBD)

Der zBD stellt den in den großen zentralen Gefäßen gemessenen Blutdruck und damit den direkt auf die Organe und insbesondere auf das Herz und Niere einwirkenden Blutdruck dar. Dieser Blutdruck ist vor allem von der Elastizität der Aorta und damit dem Windkesseneffekt abhängig.

Auswirkungen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit

Neben verschiedenen Blutdruckmessverfahren ist das individuelle kardiovaskuläre Risiko zur Therapieeinschätzung von elementarer Bedeutung [11, 12]. Die PWV stellt den Goldstandard für die Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und somit einen unabhängigen Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität dar [13]. Eine Erhöhung der PWV hat zur Folge, dass es auf Grund der erhöhten Geschwindigkeit von antegrader und retrograd reflektierter Pulswelle in der gemeinsamen Summenkurve zu einem zeitlich früheren Inflektionspunkt kommt, welcher in Folge erhöhter Augmentation zu einer Erhöhung des Pulsdrucks und damit zu einer Erhöhung der

linksventrikulären Nachlast mit konsekutiver linksventrikulären Hypertrophie führt. Darüber hinaus kommt es in Folge des früheren Eintreffens der reflektierten Pulswelle in der Spätsystole zu einer verminderten diastolischen Koronarperfusion [14]. Beide Effekte begünstigen die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung. Mit zunehmendem Alter, sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus nimmt die PWV auf Werte über 10 m/s zu. Die PWV ist damit ein Maß für das individuelle kardiovaskuläre Risiko und den, in Folge morphologischer Veränderungen, zunehmenden Complianceverlust der zentralen elastischen Gefäße.

Messprinzipien

Die periphere Blutdruckmessung erfolgt über verschiedene Messverfahren. Neben der direkten intravasalen Blutdruckmessung existieren 2 nicht invasive periphere Blutdruckmessverfahren. Neben der auskultatorischen Blutdruckmessung mittels Sphygmomanometer nach Riva-Rocci ist die oszillometrische Blutdruckmessung das Standardmessverfahren zur Erfassung des peripheren Blutdrucks in der täglichen ambulanten Praxis und der Patientenselbstmessung. Eine Besonderheit der oszillometrischen Blutdruckmessung ist die Messung des arteriellen Mitteldrucks. Ausgehend vom arteriellen Mitteldruck erfolgt eine Berechnung des systolischen und diastolischen Blutdrucks [15].

Messung des peripheren Blutdrucks in der Routine

Praxisblutdruckmessung

Die periphere Praxisblutdruckmessung stellt die häufigste Art der Blutdruckmessung dar. Entsprechend den Leitlinien der ESH sollte der Patient bei der peripheren Praxisblutdruckmessung 3-5 Minuten in aufrechter Position sitzen, bevor nach einer ersten Blutdruckmessung am Oberarm oder Handgelenk nach 1-2 Minuten eine 2. Blutdruckmessung erfolgt. Darüber hinaus muss eine Anpassung der Manschettengröße an den Oberarmumfang erfolgen [11].

24h-Langzeitblutdruckmessung

Die Langzeitblutdruckmessung stellt eine periphere Blutdruckmessung über 24 Stunden dar. Diese Messung findet außerhalb der Praxis statt und erfolgt auch über die Nacht, so dass ein Tages- und Nachtmittel-, sowie ein 24h-Mittelwert berechnet werden kann.

Häusliche Blutdruckmessung („home blood pressure monitoring“, HBPM)

Die häusliche Blutdruckmessung ist definiert als eine 3-4xtgl. Blutdruckmessung über den gesamten Tagesverlauf durch den Patienten an 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Messungen sollen sitzend und nach 5 Minuten in Ruhe und 2malig im Abstand von 2 Minuten durchgeführt werden. Bei der Auswertung wird dann der Mittelwert aus den Messungen erfasst. Der erste erfasste morgendliche Blutdruckwert wird dabei ausgenommen.

Die Grenzwerte zur Definition einer Hypertonie unterscheiden sich je nach Messverfahren untereinander, wie in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Definitionen für Bluthochdruck mittels verschiedener Messverfahren

Kategorie	Systolischer RR (mmHg)	Diastolischer RR (mmHg)
Praxisblutdruck	≥ 140	≥ 90
ABDM		
Tageszeit	≥ 135	≥ 85
Nachtzeit	≥ 120	≥ 70
24h	≥ 130	≥ 80
HBPM	≥ 135	≥ 85

Automatische Praxisblutdruckmessung („automated office blood pressure measurement“, AOBPM)

Die Blutdruckmessung erfolgt hierbei nach denselben Prinzipien wie für die herkömmliche ambulante Praxisblutdruckmessung. Der Unterschied besteht in der Abwesenheit des Personals in Folge einer automatisierten Blutdruckmessung, in der 3 Blutdruckmessungen im Abstand von 1 bis 2 Minuten stattfinden. Des Weiteren erfolgte die Messung in einem geschlossenen, stillen Raum.

Erweiterte Messverfahren außerhalb der RoutineZentraler Praxisblutdruck

Der zentrale Blutdruck wird mittlerweile nicht invasiv bestimmt. Dabei wird mit Hilfe des peripheren Blutdrucks und an Hand der peripher abgeleiteten Pulskurve mittels einer Transferfunktion auf die aortale Pulskurve und den zentralen Blutdruck geschlossen [16].

Pulswellengeschwindigkeit

Die Bestimmung der PWV erfolgt durch eine EKG-getriggerte Bestimmung der Pulskurven an der Arteria carotis und der A. femoralis communis. An jedem Messpunkt wird der zeitliche Abstand zwischen R-Zacke im EKG und der Tangente des Pulskurvenanstiegs ermittelt. Aus der vorliegenden Zeitdifferenz zwischen beiden Messpunkten und der Erfassung der Strecke zwischen den Messpunkten wird dann die Geschwindigkeit ermittelt.

2.2 Probleme der Evaluation von arteriellen Hypertonikern

Parameter in der Validierung

Die Validierung der aHTN hat zum Ziel die Diagnose zu sichern, das Stadium der Hypertonie zu bestimmen, den Therapieerfolg zu erfassen und Aussagen über das individuelle kardiovaskuläre Risiko zu treffen. Hierzu ist die Erfassung des Blutdrucks in den letzten Jahren differenzierter geworden. Der Blutdruck wird in einen peripheren und einen zentralen Blutdruck unterteilt. Zudem ist zu den aus der Framinghamstudie bekannten kardiovaskulären Risikoparametern mit der aortalen PWV ein neuer Parameter zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos hinzugetreten, der zusätzlich Rückschlüsse auf Morphologie und Alterung der zentralen Gefäße zulässt.

Probleme bei der Art der Blutdruckmessung

Neben der zeitaufwendigen Praxisblutdruckmessung, bei der es viele Dinge zu beachten gilt, liegt bei etwa 20% der Patienten eine Weißkittelhypertonie [17], definiert als Praxisblutdruck über 140/90 mmHg und Tagesblutdruckwerten in der ABDM unter 135/85 mmHg, vor [18]. Im Gegensatz hierzu steht die maskierte Hypertonie, bei der in der Praxismessung Messwerte unter 140/90 mmHg gemessen werden, sich jedoch im HBPM oder ABDM Werte oberhalb des Grenzwertes zeigen. Die Prävalenz der maskierten Hypertonie liegt mit etwa 16,8% im Bereich der Prävalenz der Weißkittelhypertonie [19]. Der Effekt der maskierten Hypertonie ist auch bei behandelten hypertensiven Patienten nachweisbar, jedoch nur in vereinzelten Praxisblutdruckmessungen und konstant über mehrere Messungen in nur 5% [20]. Auch zur Differenzierung der zirkadianen Rhythmik als Hinweis für eine sekundäre Hypertonie ist die ABDM der Praxisblutdruckmessung überlegen [21]. Die britischen Hypertonieleitlinien empfehlen daher sogar alle Patienten älter als 18 Jahre mit erhöhten Praxisblutdruck einer ABDM zuzuführen [22]. Dies erscheint sinnvoll, da mehrere Studien eine höhere Korrelation des ABDM in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich mit der Praxisblutdruckmessung zeigen konnten [23, 24].

Gleiches konnte für die HBPM festgestellt werden. [21]. Im Gegensatz dazu konnte nachgewiesen werden, dass die AOBPM im Vergleich mit der normalen Praxisblutdruckmessung systematisch niedrigere Blutdruckmessergebnisse zeigt [25, 26]. Die Differenz zwischen peripheren Praxisblutdruckwerten und der AOBPM beträgt in etwa 16 mmHg systolisch [27]. In der SPRINT-Studie lagen die ABDM-Messwerte sogar über den AOBPM-Messwerten [28]. Mittels AOBPM können daher Patienten mit Weißkittelhypertonie und in Folge dessen als therapierefraktär geltende Patienten nahezu ausgeschlossen werden. Es steigt zugleich jedoch die Rate an Patienten mit maskierter Hypertonie, sofern die AOBPM nicht durch eine ABDM oder HBPM ergänzt wird. Spätestens seit der Café-Studie, einer Substudie der ASCOT-Studie, ist bekannt, dass bei identischen peripheren Blutdrücken unterschiedliche zBD vorliegen. Es konnte nachgewiesen werden, dass der zBD besser als der periphere Blutdruck mit dem kardiovaskulären Outcome korreliert [29-31]. Insbesondere junge Patienten mit isoliert systolischer Hypertonie in Folge einer erhöhten Pulswellenamplifikation und normalem zBD ist die Bestimmung des zBD wichtig. Für diese Patienten zeigt sich kein Vorteil einer antihypertensiven Therapie [32]. Bezüglich der rHTN ist die Messung des zentralen Blutdrucks vor allem relevant, weil, wie Sharman et al zeigen konnten, unter Anpassung der Blutdrucktherapie entsprechend dem zBD ohne Verschlechterung des Outcomes eine Reduktion der antihypertensiven Therapie erfolgen kann [33]. Einige Patienten würden so trotz peripher erhöhter Blutdruckwerte keinen klinisch relevanten und somit behandlungsbefürhtigen Hypertonus aufweisen. Entsprechend wären Patienten mit rHTN in der peripheren Blutdruckmessung nach Bestimmung des zBD nicht zwangsläufig behandlungsbedürftig.

2.3 Therapierefraktäre Hypertonie

Bei initial unterschiedlichen Definitionen der rHTN erfolgte durch die 2007 erschienenen Guidelines der European Society of Hypertension (ESH) die letztliche Festlegung auf die aktuell gültige Definition der rHTN [34]. Eine rHTN liegt demnach dann vor, wenn der gewünschte Zielblutdruck trotz Therapie mit 3 antihypertensiven, adäquat dosierten Medikamenten, von welchen es sich bei einem von ihnen um ein Diuretikum handeln sollte, nicht erreicht wird. Eine sekundäre Hypertonieursache sollte zuvor, wie auch eine Praxishypertonie, ausgeschlossen werden. Entsprechend der Anpassung der Zielblutdruckwerte in den ESH Leitlinien 2013 liegt für den größten Teil der Patienten der unter der dreifachantihypertensiven Therapie zu erzielende Blutdruck damit unter 140/90 mmHg. Patienten mit Nephropathie und Proteinurie von mehr als 300 mg/Tag haben ein niedrigeres systolisches Blutdruckziel von unter 130 mmHg, während bei

Patienten über 80 Jahren ein systolischer Blutdruckwert bis 150 mmHg toleriert wird. Bei Diabetikern gilt zudem ein niedriger diastolischer Blutdruckwert zwischen 80 und 85 mmHg als Ziel. Diese Grenzwerte beziehen sich hierbei auf Praxisblutdruckmessungen [11]. Eine der zentralen Ursachen der therapierefraktären Hypertonie wird in einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems gesehen.

Patientenevaluation bei therapierefraktärem arteriellem Hypertonus

Sekundäre Hypertonie

Die sekundäre Hypertonie (sHTN) stellt eine aHTN auf der Basis einer behandelbaren, sekundären Grunderkrankung dar. Die Prävalenz der sHTN liegt bei 5-10% [35, 36] und ist in der Gruppe therapierefraktärer Hypertoniker erwartungsgemäß größer, wenn jedoch auch nicht genau bekannt [10]. Daher muss sie vor der Diagnose einer primär therapierefraktären Hypertonie ausgeschlossen werden, da es hierfür kausale Therapiemöglichkeiten gibt, welche sich von den Therapiealternativen bei rHTN primärer Genese unterscheiden. Zum Ausschluss einer sHTN sollte stets eine Basisdiagnostik wie in Tabelle 2 dargestellt erfolgen.

Tabelle 2: Sekundäre Hypertonieursachen [37-40]

Genese	Prävalenz	Diagnostik
Renoparenchymatöse Hypertonie	2-5%	eGFR und Nierenmorphologie
Renovaskuläre Hypertonie	1%	FKDS der Nierengefäße
Primärer Hyperaldosteronismus	5%	Renin/Aldosteron, Kochsalzbelastungstest
Hypercortisolismus	< 1%	Morgencortisol, Dexamethasonhemmttest
Phäochromozytom	0,3%	Metanephrine
Schlafapnoesyndrom	30%	Polysomnographie
Hyperthyreoidismus	1%	Serum-TSH

Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme

Die Adhärenz ist ein wesentlicher Faktor bei therapierefraktärer Hypertonie. In einer Studie von Tomaszewski et al wurden 208 hypertensive Patienten mittels Urinanalyse auf den Nachweis antihypertensiver Medikamente untersucht. In Übereinstimmung mit anderen Studien [41] zeigte sich, dass insgesamt nur etwa 75% der Patienten ihre antihypertensive Medikation durchgehend

und komplett einnahmen. 15% der Patienten nahmen nur zum Teil und 10% überhaupt keine antihypertensiven Medikamente ein. In einer Gruppe, welche im Rahmen der Evaluation einer renalen Denervation mit in die Studie eingeschlossen wurde, zeigte sich eine Nichtadhärenz von 23,5%. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine lineare Korrelation zwischen Blutdruck und der Anzahl an nachweisbaren Medikamenten bestand [42]. Eine Arbeit von Jung et al untersuchte die Adhärenz von Medikamenten speziell in einer Gruppe von 108 Patienten mit rHTN. Sie fanden eine Nonadhärenz von 53%. Bei 30% der Patienten dieser Gruppe war überhaupt keine antihypertensive Medikamenteneinnahme nachweisbar [43]. Ein Review aus dem Jahr 2014 stellte dar, dass Schulungsprogramme oder die Umstellung auf Kombinationspräparate zu einer deutlichen Verbesserung der Adhärenz führten und in etwa 90% der Fälle eine signifikante Verbesserung der klinischen Endpunkte, zumeist im Sinne eines Blutdruckabfalls hatten [44]. Sind all diese Hypertonieursachen ausgeschlossen handelt es sich um einen echten therapierefraktären Hypertonus, für welchen als Genese eine Dysregulation des sympathischen Nervensystems als zentraler, wenn auch nicht einziger Mechanismus angesehen wird.

Sympathisches Nervensystem

Auf Grund der Korrelation zwischen Blutdruck und Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) wird angenommen, dass das SNS einen wesentlichen Anteil an der Therapierefraktärität hat [45]. Das SNS ist komplex und wird durch verschiedene Organe beeinflusst. Es ist bekannt, dass die Aktivität des SNS bei Patienten mit Schlafapnoe, sowie Herz- und Niereninsuffizienz erhöht ist [46, 47]. Hierbei scheint die Niere ein Schlüsselorgan in der Regulation der sympathischen Nervenaktivität zu sein [48].

Die Niere besitzt neben afferenten auch efferente sympathische Nervenfasern. Efferente Fasern beeinflussen sowohl die Nierengefäße, als auch das Tubulussystem. Die größte Dichte efferenter Fasern findet sich in der juxtamedullären Region des inneren Cortex. Sie folgen den Nierengefäßen in die Medulla und nehmen parallel mit der Anzahl glatter Gefäßmuskelzellen in ihrer Dichte ab. Die größte Dichte an neuroeffektorischen Synapsen liegt im Bereich des proximalen Tubulus. Über die β -Adrenorezeptoren der juxtaglomerulären Zellen kommt es zu einer direkten Reninausschüttung. Über α -Adrenorezeptoren der Tubuluszellen kommt zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention und in Folge einer direkten Vasokonstriktion zu einem verminderten Plasmafluss [49, 50]. Afferente synaptische Nervenfasern werden durch eine Reizaufnahme mittels Mechano- und Chemorezeptoren innerviert und führen über Verschaltungen im zentralen Nervensystem unter anderem im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus zu einer erhöhten

Aktivität des SNS [51]. Die Niere nimmt somit als sensorisches und effektorisches Organ eine Doppelrolle in der Regulation des SNS ein und unterliegt bei eingeschränkten Mechanismen der Gegenregulation, wie einer chronischen Niereninsuffizienz, möglicherweise einem Circulus vitiosus, der durch interventionelle Maßnahmen durchbrochen werden muss. Hinweisend hierfür ist eine bessere Blutdruckeinstellung von nierentransplantierten Patienten, bei welchen in Folge der Explantation der Eigennieren keine Aktivierung des SNS durch diese mehr möglich war [52].

2.4 Renale Denervation

Geschichte der renalen Denervation

Im Rahmen der Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Hypertonie wurden Hypertoniker bis in die 60er Jahre bei Fehlen antihypertensiver Medikamente mittels operativer Splanchnektomie therapiert. Die postoperative Blutdrucksenkung lag bei bis zu 70/20 mmHg und war bei bis zu 66% [53] erfolgreich. Es zeigten sich jedoch auch beträchtliche Nebenwirkungen wie Inkontinenz und Hypotension [54]. Mit einem besseren Verständnis der Pathophysiologie wurde ab den 60er Jahren eine konservative, medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie möglich. 1958 fand mit Chlorothiazid erstmalig ein Diuretikum seinen Platz in der Therapie. In den weiteren Jahren und Jahrzehnten kamen dann zunächst β -Blocker, zentrale α_2 -Agonisten, in den 90 Jahren ACE-Hemmer und Calciumantagonisten und 1996 der direkte Renininhibitor Aliskiren hinzu. Trotz der aktuell zur Verfügung stehenden antihypertensiven Medikamente zeigen dennoch 15% der Hypertoniker einen rHTN. Zur Therapie der rHTN wurde daher, in Anlehnung an die Erfahrungen der 60er Jahre, eine invasive Therapie der Beeinflussung der Sympathikusaktivität bzw. der vegetativen Rückkopplung entwickelt. Die renale Denervation (RDN) vereint die Idee der Splanchnektomie mit einem minimalinvasiven Vorgehen mittels eines intravasal eingebrachten Kathetersystems. Mittels Radiofrequenzablation werden unter Röntgenkontrolle, ausgehend vom am weitesten distal des Nierenarterienabgangs zugänglichen Gefäßlumens, in zirkulärer Anordnung 4-6 Ablationspunkte gesetzt. Ziel ist es die um die Nierenarterien verlaufenden sympathischen Nervenfasern zu denervieren.

Erkenntnisse zum Beginn des Beobachtungszeitraums

Die perkutane, Katheter gestützte transluminale Ablation, der in der Adventitia der Gefäßwände verlaufenden Nervenfasern, stellt neben der Barorezeptorstimulation einen der interventionellen Therapieansätze für die Behandlung der rHTN dar. Die in den 40er und 50er Jahren an Hand der

subdiaphragmalen Splanchnektomie gewonnenen Erfahrungen [59] und klinische Untersuchungen mit Bestimmung von Muskelaktivität und Noradrenalinspillovers als Maß der Sympathikusaktivität [60] hatten darlegen können, dass dem SNS eine wesentliche Rolle bei der Genese der essentiellen Hypertonie [61, 62] und insbesondere der rHTN zukommt. Im Regelkreis des SNS nimmt die Niere eine Schlüsselrolle ein, da sie sowohl Affektor als auch Effektor ist [63]. Von Patienten mit z.n. Nierentransplantation und schwer einstellbarer Hypertonie ist bekannt, dass eine Explantation der Eigennieren zu einer signifikanten Blutdrucksenkung und einer Reduktion der sympathischen Nervenaktivität führt [64]. Diese Annahme schien sich in der 2007 erfolgten HTN-1 und der 2010 veröffentlichten HTN-2-Studie zunächst zu bestätigen. Die beiden Studien zeigten eine Senkung des Praxisblutdrucks von 27/17 und 28/10 mmHg nach 12 Monaten. In der HTN-1 Studie konnte an einer Subpopulation von 10 Patienten ein 47%iger Rückgang des Noradrenalinspillovers als Zeichen einer verminderten Gesamtaktivität des Sympathikus gemessen werden [65]. In der HTN-2-Studie erfolgte in einer Subgruppe von 20 Patienten eine Langzeitblutdruckmessung, welche mit -11/-7 mmHg einen ungewöhnlich großen Unterschied zu den Praxisblutdruckmessungen aufwies [66]. Dieser ungewöhnlich große Unterschied zwischen den Messverfahren suggerierte bereits neben einem Hawthoneffekt eine Beeinflussung des Untersuchers in Folge einer erhöhten Erwartungshaltung in Folge fehlender Verblindung.

In Kenntnis dieser beiden Studien und unter Beachtung der verschiedenen Blutdruckmessverfahren, sowie Blutdruckarten erfolgte die Planung und Überwachung der renalen Denervation in der nephrologischen Klinik der Charité-Campus Benjamin-Franklin im Jahr 2010. Diese Arbeit untersucht retrospektiv die entsprechenden Ergebnisse. Im Rahmen der Routinediagnostik und -therapieüberwachung erhobene und aus pathophysiologischen Überlegungen heraus erfasste Daten werden analysiert um mögliche prädiktive Faktoren für den Erfolg der RDN zu erfassen. Die vorliegende Arbeit wird neben bestimmten Grunderkrankungen insbesondere die Korrelation prozeduraler und patientenbezogener Daten überprüfen um die Frage zu beantworten, welche Blutdruckparameter im Rahmen der renalen Denervation durch die renale Denervation wie beeinflusst werden und ob Faktoren existieren, die den Erfolg der renalen Denervation vorhersagen können.

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Prädiagnostik

Es wurde eine retrospektive Studie von Patienten mit Z.n. renaler Denervation durchgeführt, welche sich im Zeitraum von November 2010 bis April 2014 in der universitären Hochdruckambulanz der Nephrologie – Charité-Campus Benjamin Franklin mit therapierefraktärem Bluthochdruck vorstellten. Alle Patienten waren entweder unter einer 3-fach antihypertensiven Therapie, einschließlich eines Diuretikums oder aber bei multiplen Nebenwirkungen auf unterschiedliche antihypertensive Substanzklassen unzureichend antihypertensiv eingestellt, was bedeutet, dass sie bei Vorstellung in unserer Hochschulambulanz initial sowohl einen Praxisblutdruck größer 140/90 mmHg und einem Blutdruck größer 135/85 mmHg in der entweder durch den Hausarzt oder durch unsere Hochdruckambulanz durchgeführten ABDM zeigten. Sofern eine Anpassung der Medikation erfolgte, so wurde beachtet, dass die Patienten trotz 4 Wochen stabiler Blutdruckmedikation die Zielwerte nicht erreichten. 3 Patienten erhielten auf Grund orthostatischer Dysregulation keine diuretische Therapie. Alle Patienten wurden über die möglichen Risiken, wie vor allem das Risiko der Induktion einer signifikanten Nierenarterienstenose, sowie ggf. eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und über ein mögliches Therapieversagen aufgeklärt. Alle Patienten stimmten dem Eingriff entsprechend den Regeln des „informed consent“ zu. Insgesamt erfolgte über den angegebenen Zeitraum bei 81 Patienten die Durchführung einer RDN. Anschließend wurden die Patienten über unsere Hochschulambulanz 12 Monate und zum Teil auch darüber hinaus weiterbetreut. Dabei war eine Anpassung der Medikation bei Medikamentennebenwirkungen, Hypotonie oder einer weiteren medikamentösen Therapieeinstellung bei nicht erreichten Zielblutdruckwerten möglich. Von den ursprünglich 81 renal denervierten Patienten erschienen 42 Patienten regelmäßig zu den mit ihnen vereinbarten Nachkontrollen nach unten angegebenen Schema, so dass zum Zeitpunkt nach 12 Monaten von diesen Patienten konsistente Daten vorlagen, die in die nachfolgende Auswertung gingen. Von den 42 nach 12 Monaten auswertbaren Patienten teilte sich das Kollektiv zum Zeitpunkt der renalen Denervation wie in Tabelle 3 beschrieben auf.

Tabelle 3: Biometrische Daten des untersuchten Patientenkollektivs

Gesamtzahl Patienten	42
Geschlecht (männlich/weiblich)	30/12
Gewicht in kg	91±16
Größe in cm	173±8
BMI	30 ± 5,1
Alter	59 ± 9
eGFR in ml/min/KOF nach CKD-EPI	86±16
Anzahl der antihypertensiven Medikation	5,5 ± 1,4
syst. Praxisblutdruck in mmHg vor RDN	163 ± 19
diast. Praxisblutdruck in mmHg vor RDN	92 ± 12
syst. Blutdruck im ABDM in mmHg vor RDN	149 ± 13,2
diast. Blutdruck im ABDM in mmHg vor RDN	83 ± 11,6

Im Mittel nahmen die Patienten zum Zeitpunkt der renalen Denervation ca. 6 antihypertensive Medikamente ein. Die Gesamtzahl der zum Zeitpunkt der renalen Denervation eingenommenen antihypertensiven Substanzklassen ist in Tabelle 3 dargestellt. Dabei sind Einnahmen von mehreren Substanzen einer Substanzklasse, wie unter anderem eine, wie vor Veröffentlichung der ADVANCE-Studie häufig erfolgte Kombination aus ACE-Hemmer und AT1-Blocker oder eine sequentielle Nephronblockade, nicht doppelt berücksichtigt.

Tabelle 4: Anzahl der eingenommenen Medikamente vor renaler Denervation

Substanzklassen	Anzahl
ACE/AT1	39
Ca-Antagonisten	35
β-blocker	34
Diuretikum	39
Periphere α-Blocker	19
α2-Agonist	21
direkte Vasodilatoren	9
Nitrate	7

Prädiagnostik

Nach Vorstellung von therapierefraktären Hypertonikern in unserer Hochdruckambulanz erfolgte eine Diagnostik zum Ausschluss einer sekundären Hypertonie. Alle Patienten erhielten ein FKDS der Nierenarterien zum Ausschluss einer signifikanten Nierenarterienstenose und eine Bestimmung des Renin-/Aldosteron-Quotienten zum Ausschluss eines primären Hyperaldosteronismus. Die Durchführung eines Kochsalzbelastungstests war bei keinem der Patienten notwendig. Des Weiteren wurden die Metanephrine im Serum, sowie der TSH-Wert bestimmt. Bei auffälliger Anamnese und körperlicher Untersuchung wurde die Bestimmung von Cortisol oder 17-Hydroxy-Progesteron im Blut vorgenommen. Bei 4 Patienten konnte im Schlaflabor ein Schlafapnoesyndrom diagnostiziert werden. Lag bei diesen Patienten trotz CPAP-Therapie eine rHTN vor, so wurde den Patienten die Durchführung der renalen Denervation angeboten.

3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, welche sich über unsere Hochdruckambulanz mit therapierefraktären Hypertonus mit ambulanten Blutdruckwerten größer 140/90 mmHg oder einen 24-Lanzzeitblutdruck größer 135/85 mmHg vorstellten und bei denen ein weitergehender medikamentös, konservativer Therapieversuch frustan blieb. Eingeschlossen wurden jene Patienten, bei welchen zum Zeitpunkt vor Durchführung der renalen Denervation und zum Zeitpunkt nach 12 Monaten eine Nachkontrolle erfolgen konnte und die an nicht mehr als 2 Kontrollterminen nicht erschienen waren.

3.3 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurde ein Nierenarteriendurchmesser kleiner 4 mm oder einer Nierenarterienlänge kleiner als 20 mm, eine Nierenarterienstenose, eine Schwangerschaft, vorliegen implantierter Schrittmacher oder Defibrillatoren, signifikante Herzklappenerkrankungen oder instabile Angina pectoris definiert.

3.4 Technische Voraussetzungen und Intervention

Der genutzte Ablationskatheter (Symplicity®, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) setzt sich aus einem Generator und einem Katheterelement zusammen, welches an den Generator angeschlossen wird. Bei dem Ablationskatheter handelt es sich um einen 6F-konformen Einwegkatheter, für welchen es jedoch die Möglichkeit der den Leitlinien des RKI entsprechenden Wiederaufbereitung und erneuten Nutzung gibt. Der Katheter setzt sich aus einem Führungsdraht mit einer röntgengedichten Platinelektrode an der Katheterspitze, sowie einem Steuerungselement zusammen.

An diesem ist ein Griff angebracht, über welchen die Abwinklung der Katheterspitze ermöglicht wird. Darüber hinaus ist eine Justierung des Drahtes über einen Drehmechanismus möglich. Der Generator stellt entsprechend einem internen, dynamischen Algorithmus über die Erfassung von Widerstand und Temperatur eine entsprechende Leistung von max. 8 Watt zur Verfügung.

Anästhesie

Wie bekannt ist, kommt es bei den Patienten während der 2-minütigen Ablationszeit zu starken Schmerzen. Hierunter kann es in Folge von Unruhe der Patienten zu einer eingeschränkten technischen Durchführbarkeit der Intervention kommen, so dass jeder Patient vor Beginn der Ablation unter Kontrolle der Vitalparameter eine Anästhesie erhielt. 31 Patienten erhielten Morphium und Midazolam durch den durchführenden Radiologen oder einen assistierenden internistischen Kollegen. Alle anderen Patienten erhielten eine Anästhesie durch einen Anästhesisten und wurden postinterventionell für mindestens 2 Stunden überwacht.

Technische Durchführung der renalen Denervation

Bei der Intervention wurde ein Standardangiographiesystem (Artis zee ceiling and Axiom Artis, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) zur gepulsten Fluoroskopie oder seriellen Angiographie genutzt um eine radiologische Darstellung des zu abladierenden Bereichs zu ermöglichen. Zunächst erfolgte die Anlage einer 6F-Führungskatheters (Boston Scientific, Natick, MA, USA) in eine der beiden Leistenarterien. Anschließend wurde die Spitze des Führungskatheters in die zuerst zu abladierende Nierenarterie vorgeschoben und es erfolgte die Instillation von 0,2 mg Nifedipin zur Prophylaxe von Gewebsspasmen, sowie die Gabe von 2.000 IE Heparin zur Vermeidung von unter der Ablation entstehenden Thromben. Anschließend erfolgte das gesteuerte Vorschieben des flexiblen Ablationskatheters (Symplicity®, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) zunächst über den Führungskatheter und anschließend gesteuert in den geplanten zu abladierenden Bereich der entsprechenden Nierenarterie. Anschließend wurde ein Bereich 5mm vor der ersten großen Gefäßaufzweigung der Nierenarterie aufgesucht und der erste Ablationspunkt gesetzt. Ausgehend hiervon erfolgte jeweils unter Zurückziehen des Katheters um 5 mm nach proximal mit einer Rotation der Katheterspitze um 90 Grad das Aufsuchen der weiteren Ablationspunkte. Der letzte proximale Ablationspunkt lag nie weniger als 5 mm distal des aortalen Abgans der Nierenarterie. Angestrebt wurden für jede Nierenarterie mindestens 5 Ablationspunkte. Jede Lageveränderung des Katheters wurde radiologisch dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde anschließend an der kontralateralen Nierenarterie wie beschrieben wiederholt.

Liminationen der Ablationspunkte ergaben sich bei einem sehr frühen Abgang eines großen Gefäßes von der Nierenarterie mit einer daraus resultierenden sehr kurzen der Ablation zugänglichen Gefäßstrecke.

Die Ablation selbst erfolgt mittels niedrigfrequenter Funkwellen (RF), welche über einen externen Generator erzeugt werden und über die Platinspitze des Katheters über eine Dauer von 2 Minuten mit einer maximalen Energie von 8 Watt an die Gefäßwand abgegeben werden. Die Abgabe der Energie wird dabei nach einem im Generator hinterlegten, dynamischen Algorithmus impedanz- und temperaturabhängig gesteuert.

Nach renaler Denervation wurde der Führungskatheter entfernt und die Punktionsstelle mit einem 6F Angio-Seal STS Plus verschlossen (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA).

3.5 Periprozedurale Datenerhebung

Die über die Hochschulambulanz zur renalen Denervation geplanten Patienten erhielten vor Durchführung der renalen Denervation ein ambulantes CT oder MRT zur Darstellung der Gefäßanatomie und zum Ausschluss von Nierenarterien mit einem Durchmesser von kleiner als 4 mm. Nach Besprechung und Planung mit den radiologischen Kollegen über die technische Durchführbarkeit erfolgte eine planmäßige stationäre Aufnahme der Patienten zur Durchführung der renalen Denervation. Einen Tag vor Durchführung der Intervention erhielten alle Patienten eine 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM-Gerät Spacelabs 90207-2, Spacelab Healthcare, Snoqualmie, WA 98065 United States) und es erfolgte eine Praxisblutdruckmessung entsprechend den Empfehlungen der „European Society of Hypertension“ (ESH). Darüber hinaus erhielten alle Patienten eine Bestimmung von laborchemischen Parametern, wie etwa des Kreatinins, sowie eine 24h-Sammelurinbestimmung. Weiterhin erfolgte die Messung von zentralem Blutdruck und PWV mit dem Goldstandard (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australien). Am Folgetag der umfangreichen Diagnostik erfolgte die Durchführung der Intervention nach oben beschriebenen Prinzip. 2 Tage nach der renalen Denervation erfolgte die erneute Messung der angegebenen Parameter mit Bestimmung von 24h-Blutdruck und Praxisblutdruck. Anschließend erfolgte die stationäre Entlassung und jeder Patient erhielt einen Terminplan zur Vorstellung in der Bluthochdruckambulanz. Die anschließenden ambulanten, routinemäßigen Kontrollintervalle waren wie folgt: 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach renaler Denervation. In die Datenauswertung eingeschlossen wurden jene Patienten, bei welchen zum Zeitpunkt vor Durchführung der renalen Denervation und zum Zeitpunkt nach 12 Monaten eine Datenerfassung erfolgen und die an nicht mehr als 2 Terminen nicht erschienen waren.

3.6 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte über das Programm Graph Pad Prism (Prism 7.0 GraphPad Software, San Diego/USA) und über SPSS Statistics 22 (IBM, Corporation, Armonk, NY, USA). Die Absolutwerte wurden im zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt und zu jedem Untersuchungszeitpunkt der jeweilige Mittelwert mit der entsprechenden Standardabweichung für unterschiedliche Patientengruppen berechnet. Zunächst erfolgte eine Unterteilung in Responder und Nicht-Responder. Dabei wurde für die Langzeitmessung eine Definition mit mind. 5 mmHg systolischer Blutdrucksenkung angenommen. Ich führte den Kolmogorov-Smirnov-Test und den Shaipro-Wilk-Test mit der Frage nach Normalverteilung der Praxis- und ABDM-Blutdruckwerte und der Blutdruckdifferenzen durch. Beide Tests bestätigten die Annahme einer Normalverteilung, so dass zur Prüfung der statistischen Signifikanz den t-Test angewendet wurde. Graph-Pad-Prism wurde zur Erstellung der graphischen Darstellung genutzt.

Anschließend wurde eine weitere Gruppierung an Hand einer 4-Felder-Tafel vorgenommen, mit welcher die Patienten nach Responder, Nicht-Responder und Eingefäßanatomie und komplizierte Anatomie unterteilt wurden. Es erfolgte die Prüfung der Blutdruckdifferenzen in den Gruppen mit einfacher Anatomie und komplizierter Anatomie wie oben angegeben an Hand des t-Tests zu den einzelnen Messzeitpunkten. Als einfache Anatomie wurden Patienten mit bds. einfacher Gefäßanatomie ohne akzessorische Nierenarterien, Polararterien oder mit ungewöhnlich früher anatomischer Aufzweigung unter 25 mm, die jedoch noch das Kriterium einer Ablationsstrecke von mindestens 20 mm erfüllten, definiert.

Es erfolgte eine statistische Prüfung auf die Komorbiditäten COPD, KHK, ISH, Schlafapnoesyndrom und DM, sowie auf die Verteilung der verschiedenen Medikamentenklassen auf die Responder und Nonrespondergruppe mittels Chi²-Test. Die mittels CKD-EPI-Formel errechnete eGFR, die Serumrenin und -aldosteronspiegel, sowie die Summe der Ablationspunkte, der Nierenarteriendurchmesser und die Strecke vom Nierenostium bis zur am weitesten distal gelegenen Ablationspunkt wurden nach Prüfung auf Normalverteilung im Kolmogorov Smirnov- und dem Shaipro-Wilks-Test ebenfalls mittels t-Test auf Signifikanz geprüft. Das Ergebnis wurde bei einem p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

Abbildung 3 zeigt die Reduktion des peripher systolischen Praxisblutdrucks (PSPB) aller 42 ausgewerteten Patienten vor RDN, sowie 2 Tage, 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach RDN. Nicht für alle Patienten konnten zu allen Zeitpunkten Praxisblutdruckwerte erfasst werden, maximal handelte es sich jedoch um 2 nicht erfasste Messungen. Alle eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt 0 erhielten auch zum Zeitpunkt nach 12 Monaten eine Praxisblutdruckmessung. Es kann gezeigt werden, dass es über 12 Monate, zu einer zunehmenden systolischen Blutdruck (SB)-Reduktion nach RDN kommt (-8.4 ± 20.4 mmHg, -5 ± 21.5 mmHg, -7.9 ± 22.2 mmHg, -7.2 ± 21 mmHg, -9 ± 24.4 mmHg, -9.6 ± 21 mmHg). Bis auf die Praxisblutdruckmessung zum Zeitpunkt 1 Monat nach RDN waren die mittleren Blutdruckdifferenzen zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ($p < 0.05$).

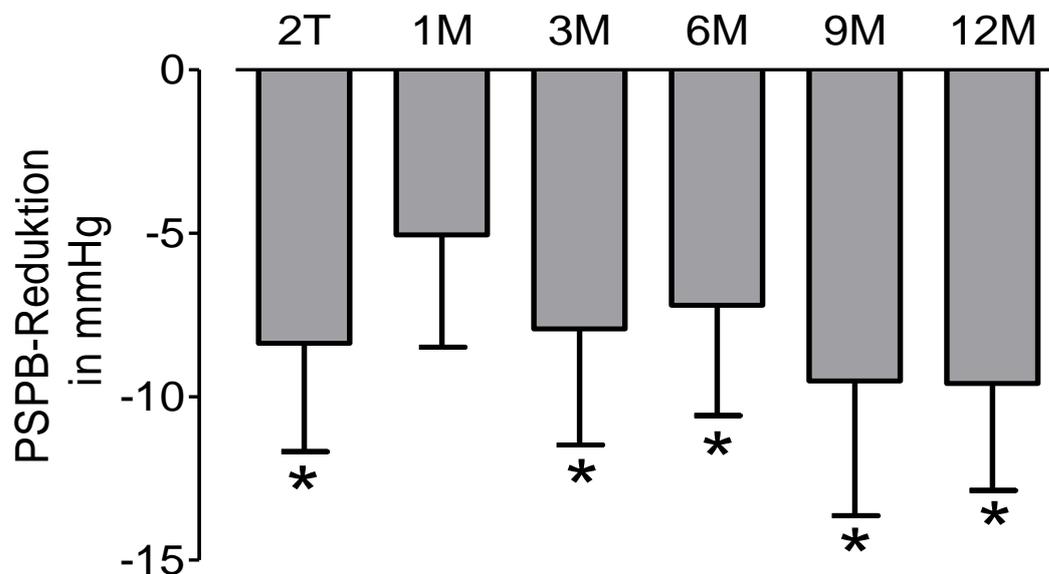


Abbildung 3: PSPB-Reduktion aller Patienten im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN.

Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Die periphere diastolische Praxisblutdruckreduktion (PDPB-Reduktion) fällt, wie in Abbildung 4 dargestellt, erwartungsgemäß niedriger als die PSPB-Reduktion aus. Die ausgeprägteste diastolische Blutdrucksenkung zeigt sich 2 Tage nach renaler Denervation. Die diastolische Blutdruck (DB)-Reduktion nimmt anschließend zunächst bis 6 Monate nach RDN ab um anschließend wieder zuzunehmen und nach 12 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion um 4 ± 11.3

mmHg zu zeigen. (-5.9 ± 9.7 mmHg, -1.9 ± 12 mmHg, -1.2 ± 13.3 mmHg, -0.77 ± 10.7 mmHg, -3.2 ± 11.3 mmHg, -4 ± 11.3 mmHg).

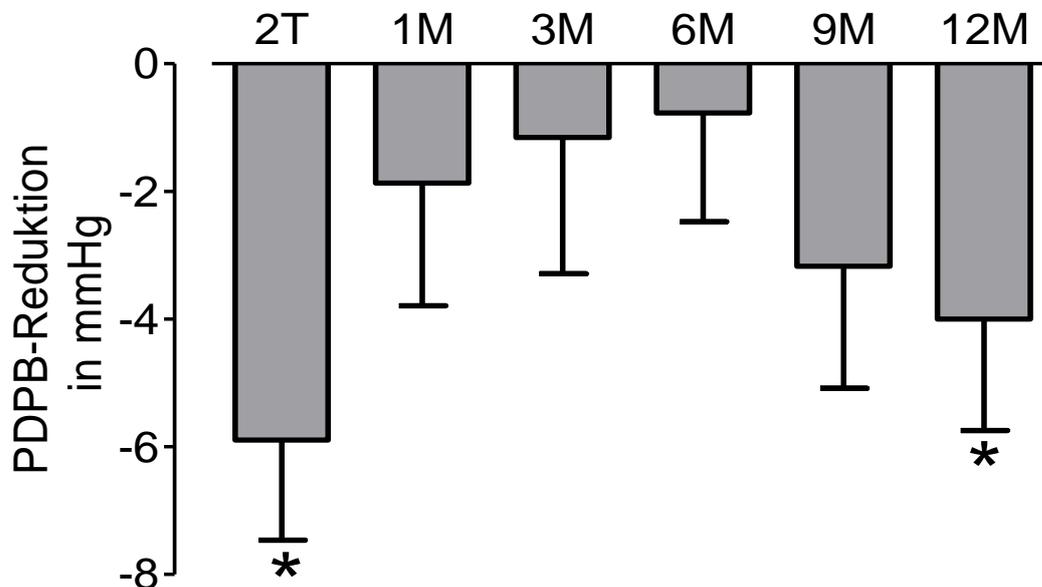


Abbildung 4: PDPB-Reduktion aller Patienten im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN.

Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Da der periphere Blutdruck sich vom zentralen Blutdruck, wie spätestens aus der ASCOT-Studie bekannt ist, deutlich unterscheiden kann erfolgte im Rahmen einer Pulswellenanalyse mit einem Sphygmomanometer (SphygmoCor EM3, AtCor medical, Illinois USA) die Bestimmung des zentralen Blutdrucks. Hier zeigte sich wie in Abbildung 5 dargestellt eine zunehmende zentral systolische Praxisblutdruck-Reduktion (ZSPB) über den Beobachtungszeitraum. Dabei liegt die Reduktion des ZSPB über der des PSPB (-11.2 ± 21 mmHg, -7.6 ± 17.6 mmHg, -8.6 ± 16.1 mmHg., -7.1 ± 21.1 mmHg, -9.3 ± 24 mmHg, -12.3 ± 21 mmHg).

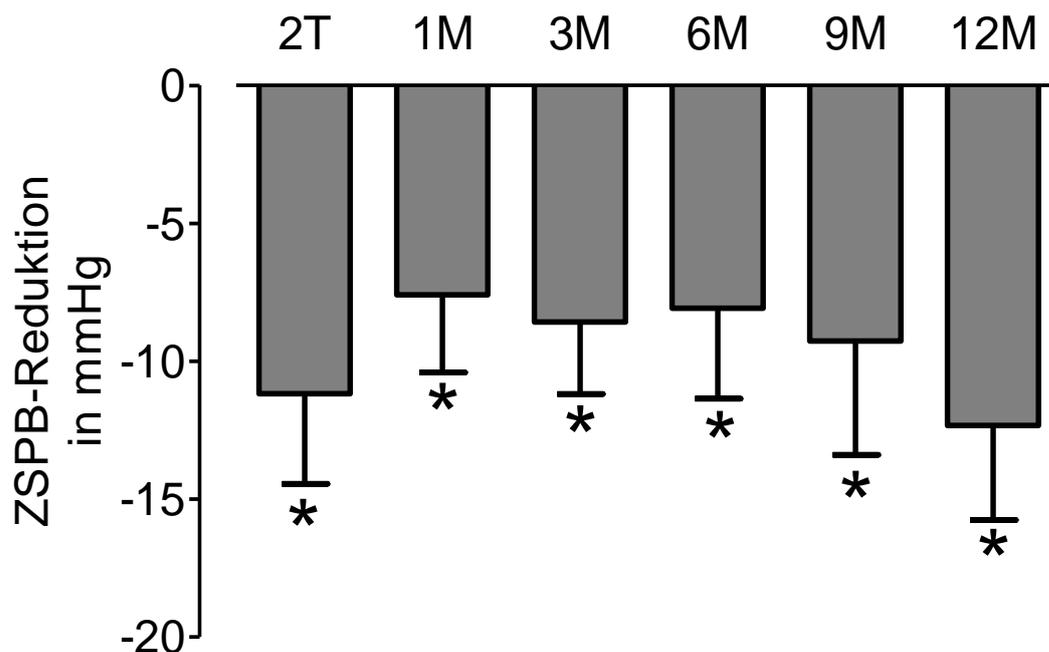


Abbildung 5: ZSPB-Reduktion nach RDN im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Anschließend wurden Subgruppen gebildet. Entsprechend der Responderdefinition aus der HTN-II-Studie wurden Patienten mit einer systolischen Praxisblutdruckdifferenz von ≥ 10 mmHg als Responder definiert. Zum Zeitpunkt nach 12 Monaten trifft dies auf 22 Patienten, entsprechend 52% aller eingeschlossenen Patienten zu. Hier ist eine deutliche und über die Zeit nach RDN zunehmende PSPB-Reduktion bis zum Zeitpunkt nach 12 Monaten (-13.4 ± 16 mmHg, -11.3 ± 21.2 mmHg, -20.4 ± 18.6 mmHg, -19.2 ± 16.1 mmHg, -23.8 ± 13.6 mmHg, -25.5 ± 10.9 mmHg) zu beobachten. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt. Wie in der Gruppe aller Patienten bestätigt sich jedoch, dass die initiale PSPB-Reduktion nach 2 Tagen ausgeprägter erscheint als 1 Monat nach RDN.

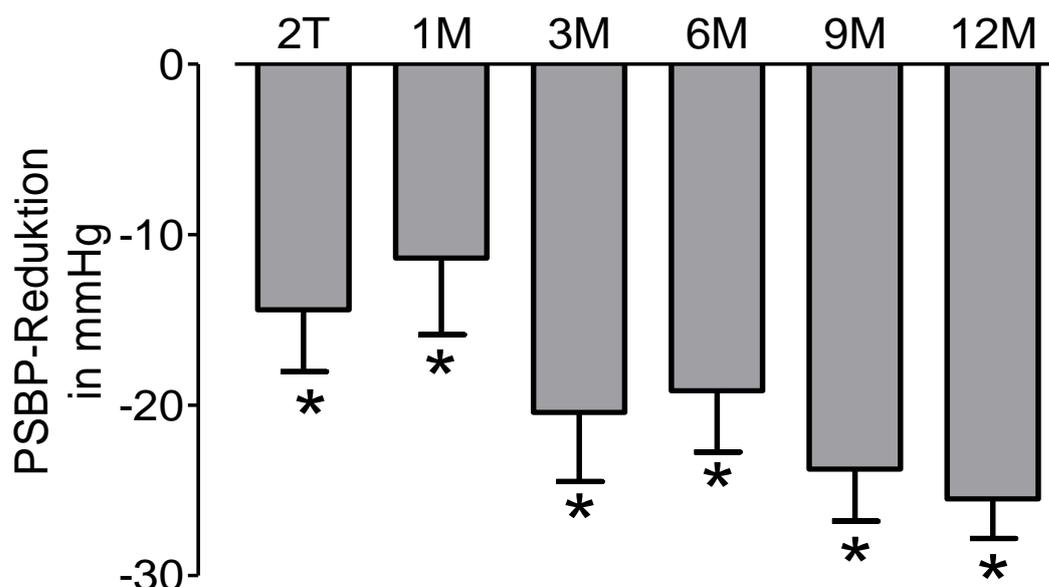


Abbildung 6: PSPB-Reduktion der Responder im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Entsprechend zeigen sich wie in Abbildung 7 zu sehen die PDPB-Werte nach RDN mit einer zunehmenden Reduktion über die Zeit nach RDN. Im Gegensatz zur Gruppe aller Patienten zeigt sich hier jedoch nicht die stärkste diastolische RR-Reduktion 2 Tage nach renaler Denervation, sondern nach 12 Monaten (-5.3 ± 9.4 mmHg, -1 ± 13.7 mmHg, -6.8 ± 10.7 mmHg, -3.8 ± 10.5 mmHg, -7.5 ± 11.1 mmHg, -7.7 ± 12.2 mmHg). Auffällig erscheint die besonders geringe PDPB-Reduktion 1 Monat nach RDN.

Zwischen Respondern und allen Patienten konnte nach 12 Monaten eine Differenz in der Blutdruckreduktion von 15.9 mmHg berechnet werden. Es stellte sich demnach die Frage welchen Einfluss die Ausgangsblutdruckwerte der Patienten auf die Blutdruckreduktion hatten. Dabei wurden die Patienten in 3 Gruppen entsprechend der Hypertoniegrade unterteilt. Es zeigte sich hierbei, dass Patienten mit einem PSPB unter 160 mmHg im Mittel keine SB-Reduktion, sondern sogar einen SB-Anstieg von 5 mmHg aufwiesen, während Patienten mit einem PSPB zwischen 160 und 179 mmHg im Mittel eine SB-Reduktion von 14.9 mmHg und Patienten mit einem Blutdruck ≥ 180 mmHg eine Reduktion von 26.5 mmHg zeigten. Eine signifikante Senkung des PSPB konnte bei Patienten mit den Hypertoniegraden II und III festgestellt werden. Dabei korreliert die Höhe der SB-Reduktion mit der Höhe des systolischen Ausgangsblutdruckwertes. Die Responderraten liegen dabei nach Hypertoniegrad I, II und III bei 2/16 (12,5%), 12/14 (86%), 8/9 (89%). Die Ergebnisse werden in Abbildung 8 veranschaulicht.

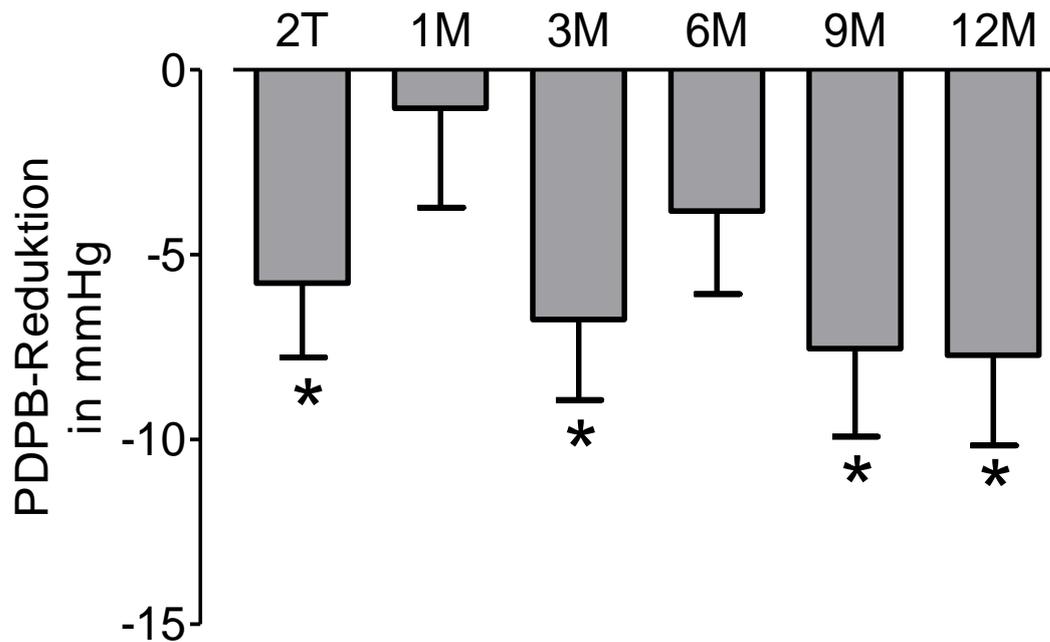


Abbildung 7: PDPB-Reduktion der respondierenden Patienten zum Zeitpunkt vor RDN
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

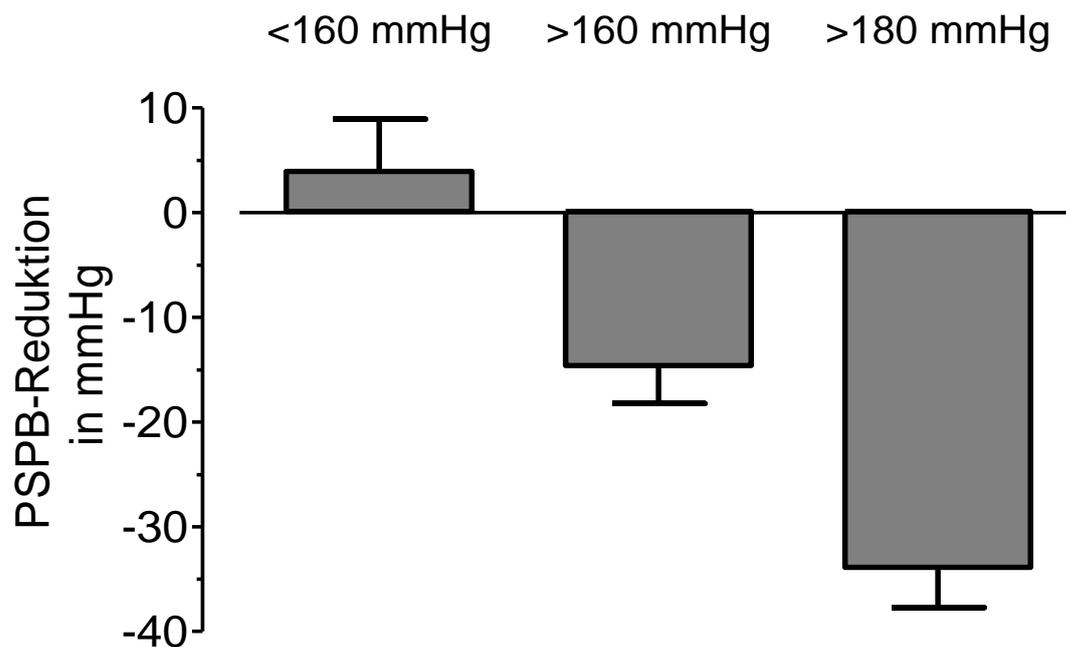


Abbildung 8: PSPB-Reduktion nach PSPB vor RDN

Abbildung 9 zeigt diesbezüglich die Korrelation zwischen PSPB vor RDN und der PSPB-Reduktion nach 12 Monaten. Dabei wird deutlich, dass die RDN einen vom Ausgangsblutdruckwert abhängigen, anteilmäßigen Einfluss auf die Blutdruckreduktion zu haben scheint.

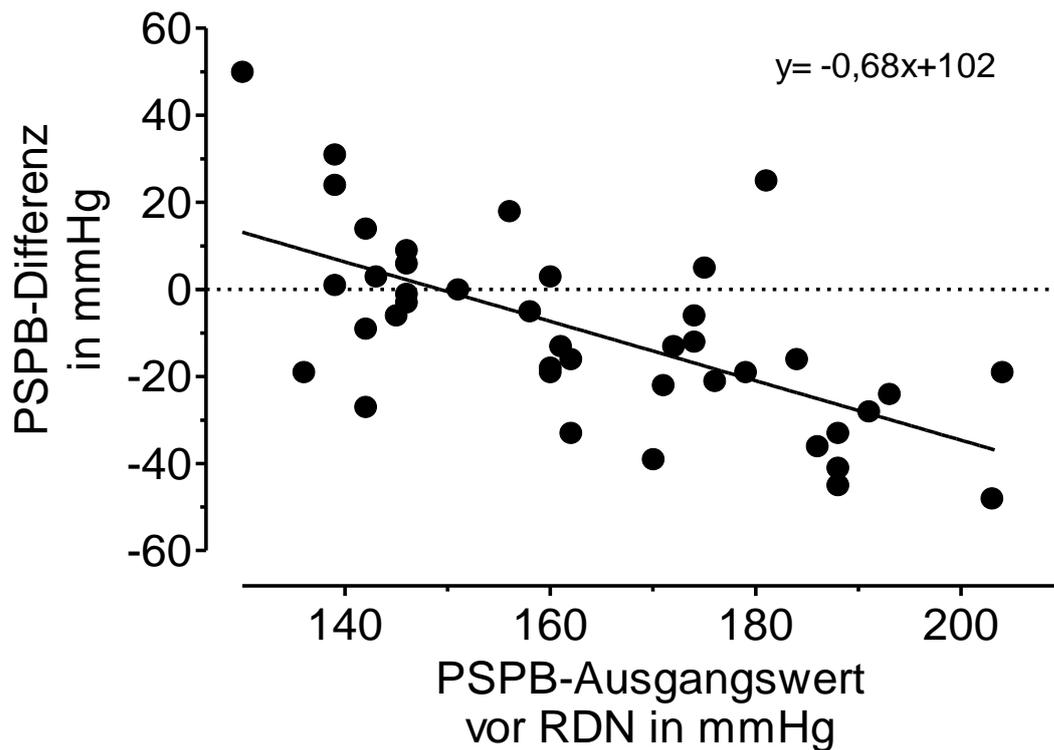


Abbildung 9: Korrelation PSPB-Reduktion nach 12 Monaten und initialer PSPB

Um eine objektive und über den Tagesverlauf bessere Einschätzung der Blutdruckveränderungen nach RDN zu erzielen erhielten alle Patienten ein ABDM zu den gleichen Zeitpunkten, an welchen auch die Praxisblutdruckmessungen erfolgten. Abbildung 10 stellt die systolische RR-Reduktion im ABDM aller Patienten dar. Im Gegensatz zur Praxisblutdruckmessung zeigt sich dabei die SB-Reduktion im ABDM weitestgehend konstant (-7.7 ± 12 mmHg, -6.4 ± 14.8 mmHg, -8.3 ± 12.8 mmHg, -6.9 ± 18.8 mmHg, -5.3 ± 18.7 mmHg, -6.8 ± 15.6 mmHg).

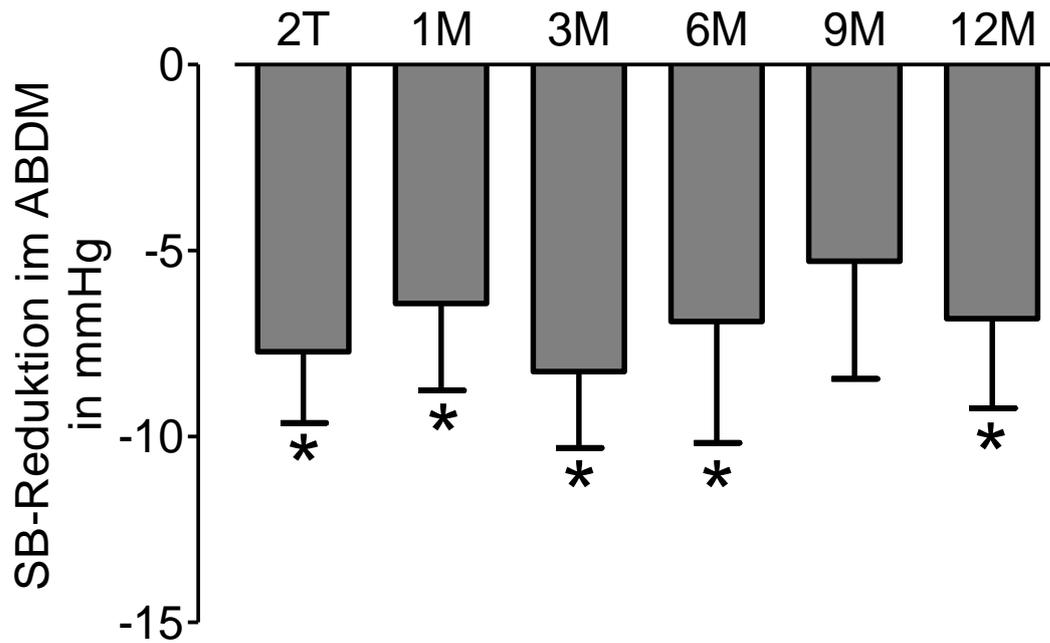


Abbildung 10: SB-Reduktion in Bezug auf den Ausgangs-ABDM aller Patienten
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Für den DB im ABDM zeigte sich hingegen eine zunehmende Blutdruckreduktion über 12 Monate (-3.2 ± 8.4 mmHg, -2.7 ± 8.5 mmHg, -3.5 ± 8 mmHg, 4.6 ± 9.9 mmHg, -3.2 ± 10.4 mmHg, -4.9 ± 10 mmHg), die bis auf den Zeitpunkt nach 9 Monaten stets signifikant war. Dabei ist die diastolische Blutdruckreduktion im ABDM stärker ausgeprägt als in der Praxisblutdruckmessung. Der zeitliche Verlauf der DB-Reduktion ist in Abbildung 11 dargestellt.

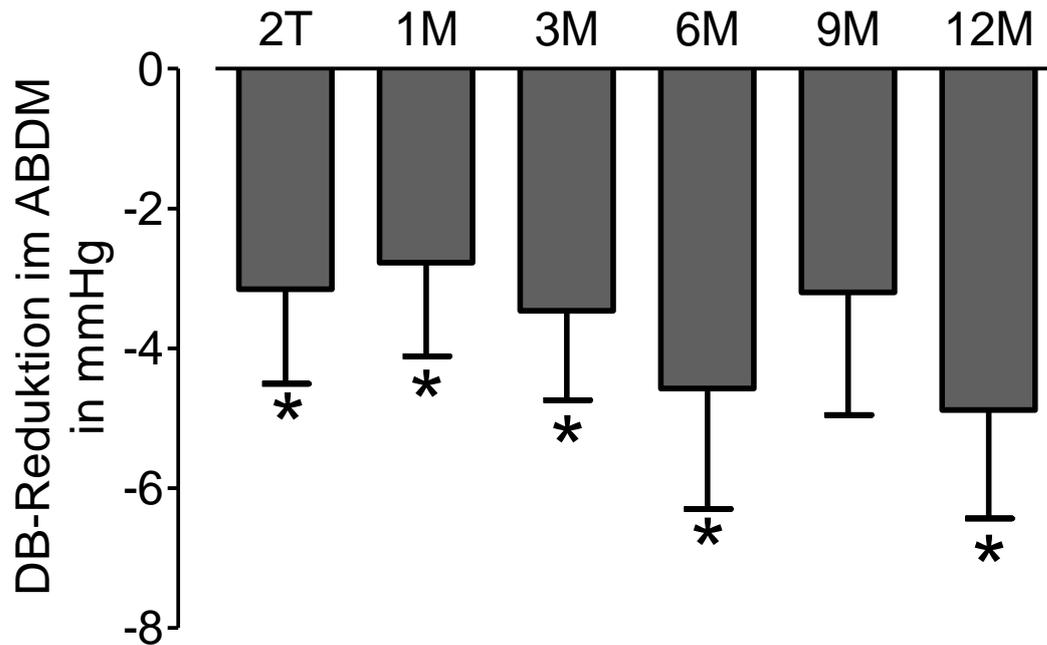


Abbildung 11: DB-Reduktion in Bezug auf den Ausgangs-ABDM aller Patienten
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Zur Differenzierung von Patienten, welche auf das Verfahren der RDN adäquat ansprechen war es im Anschluss notwendig eine Responderdefinition in Übereinstimmung mit Daten aus anderen Studien zu definieren. Hierzu wurde die Patienten als Responder definiert, welche im ABDM nach 12 Monaten eine SB-Reduktion von mind. 5mmHg aufwiesen. Nach dieser Definition waren 50% (n=21) der denervierten Patienten Responder. Die SB-Reduktion im ABDM für respondierende Patienten ist in Abbildung 12 dargestellt und zeigt, dass die respondierenden Patienten eine über die Zeit nach RDN eine zunehmende SB-Reduktion hatten (-9.3±14.8 mmHg, -12.3±10.4 mmHg, -12,4±11.5 mmHg, -12.5±15.6 mmHg, -16.44±13.7 mmHg, -18.4±9.2 mmHg).

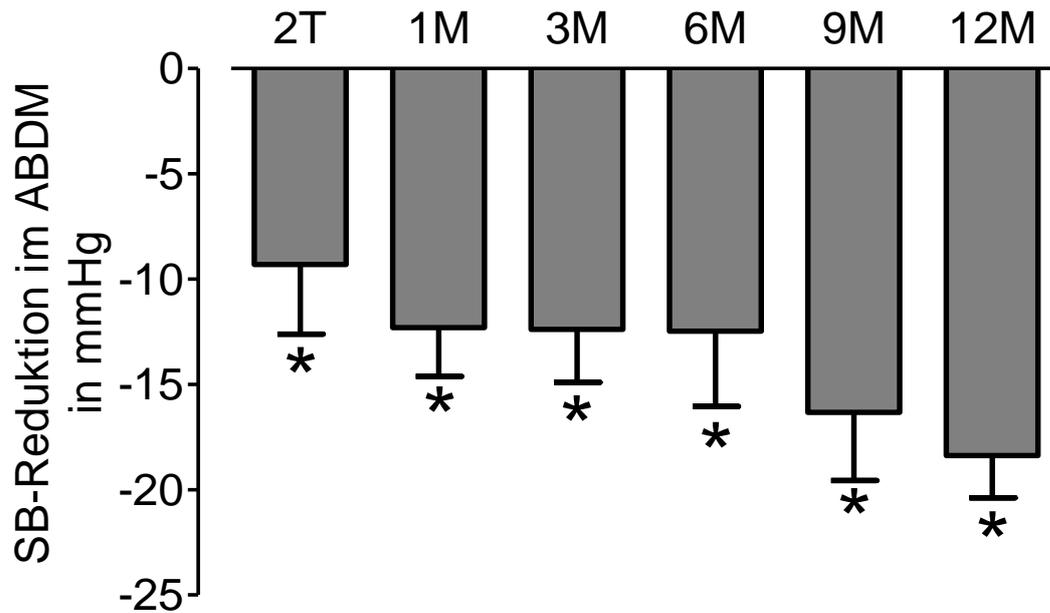


Abbildung 12: SB-Reduktion im ABDM der Responder

Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Aus Abbildung 13 ist ersichtlich, dass die Respondergruppe entsprechend auch beim DB eine über die Zeit nach RDN zunehmende DB-Reduktion zeigen (-3.55 ± 7.9 mmHg, -6 ± 6.8 mmHg, -6.2 ± 7.9 mmHg, -7.2 ± 9.8 mmHg, -9.1 ± 10 mmHg, -11.1 ± 8.6 mmHg).

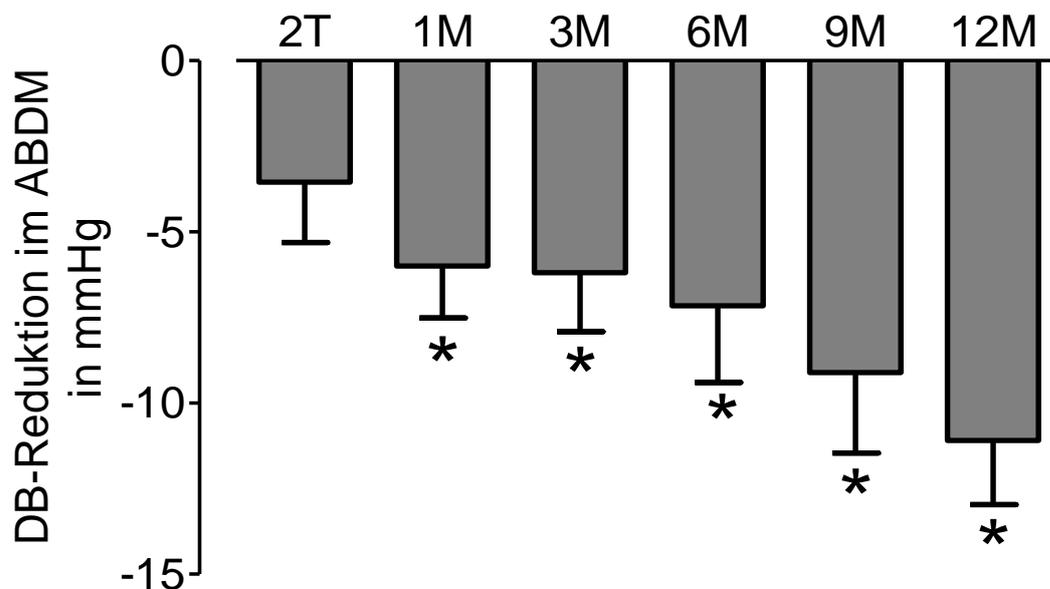


Abbildung 13: DB-Reduktion im ABDM der Responder

Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Um die respondierenden von den nicht-respondierenden Patienten zu differenzieren wurden nun die Parameter systolischer ABDM zum Zeitpunkt 0, diastolischer ABDM, nächtlicher systolischer und diastolischer Blutdruck im ABDM zum Zeitpunkt 0, PWV, zentraler systolischer Blutdruck zum Zeitpunkt 0, DM, COPD, Herzinsuffizienz, Renin, Aldosteron, eGFR zum Zeitpunkt 0, Medikamenten zu Zeitpunkt 0 und die Anatomie analysiert. Bezüglich der Anatomie wurden die Patienten in eine Gruppe mit unkomplizierter, beidseitiger klarer Eingefäßanatomie und in eine Gruppe mit abweichender Anatomie aus Patienten mit akzessorischen Nierenarterien, Polararterien oder einer sehr frühen Aufzweigung der Nierenarterien mit einer Strecke kleiner 25 mm. 5 Patienten hatten eine Polararterie, 2 Patienten andere akzessorische Nierenarterien, 3 Patienten zeigten eine sehr frühe Aufzweigung der Gefäße und 6 Patienten wiesen eine doppelte Nierenarterie auf. Ein Patient mit einer doppelten Nierenarterie war einer Denervation beider Hauptarterien zugänglich. Dieser Patient war Responder. Alle anderen Patienten waren einer Denervation der zusätzlichen Arterien nicht zugänglich. Von den insgesamt 42 Patienten verteilten sich 26 Patienten auf die Gruppe mit normaler Anatomie. In der Gruppe mit normaler Anatomie fanden sich 15 Responder (58%), während sich 6 Responder in der Gruppe mit einer abweichenden Anatomie fanden (38%). Der Unterschied ist dabei nicht statistisch signifikant. Anschließend wurden beide Patientengruppen separat ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 und Abbildung 15 dargestellt. Während die SB-Reduktion in der Gruppe mit normaler Anatomie nach 2 Tagen, 1 Monat, 3 Monaten und nach 12 Monaten statistisch signifikant sind (-8.1 ± 12 mmHg, -7.8 ± 13.7 mmHg, -10.2 ± 9 mmHg, -5.2 ± 19.6 mmHg, -5.2 ± 19 mmHg, -7.1 ± 15.7 mmHg), besteht in der Gruppe der Anatomievarianten bis auf den Zeitpunkt 2 Tage nach RDN zu keinem weiteren Zeitpunkt eine statistische Signifikanz (-7.1 ± 12.4 mmHg, -4.3 ± 16.7 mmHg, -5.2 ± 16.9 mmHg, 9.8 ± 17.7 mmHg, -5.4 ± 19 mmHg, -6.3 ± 15.8 mmHg).

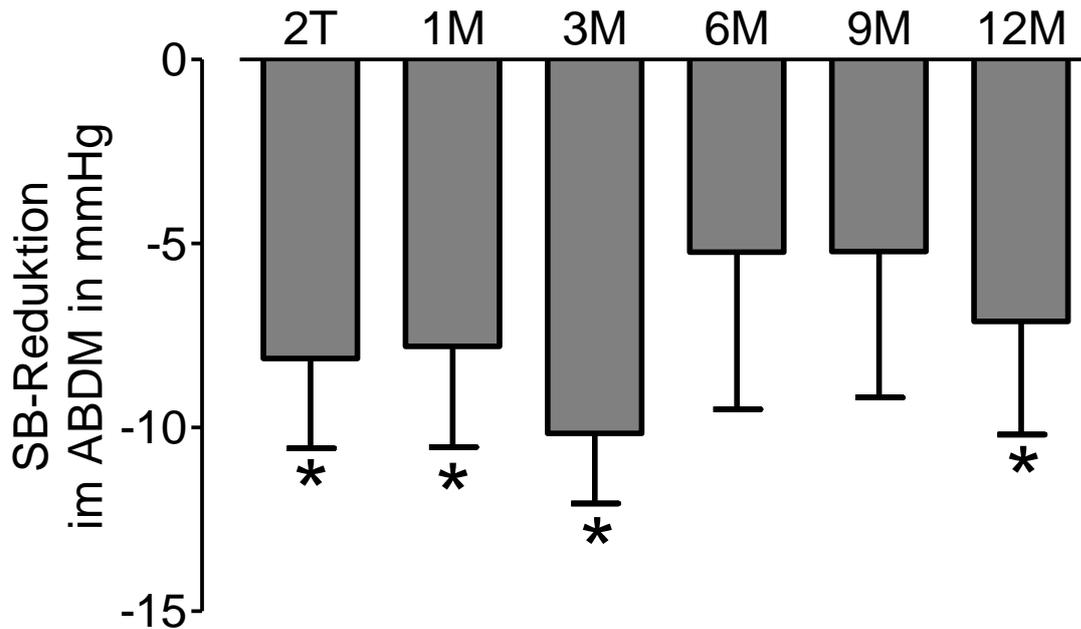


Abbildung 14: SB-Reduktion im ABDM bei Patienten mit normaler Anatomie.

Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

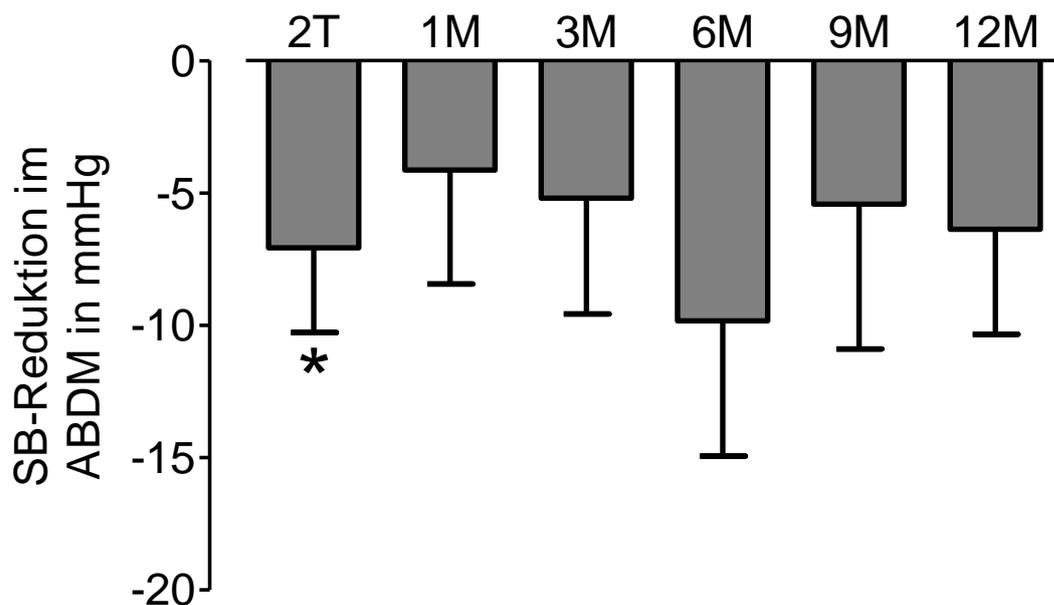


Abbildung 15: SB-Reduktion im ABDM bei Patienten mit abweichender Anatomie.

Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

Wie für die Daten der Praxisblutdruckmessung erfolgte auch für die Daten der ABDM-Messung eine Darstellung mittels x-y-Diagramm. Dies ist in Abbildung 16 aufgezeigt. Auf der x-Achse ist der systolische Ausgangsblutdruck im ABDM vor RDN und auf der y-Achse die Reduktion der SB-Reduktion im ABDM nach 12 Monaten aufgetragen. Es zeigt sich eine ähnliche Abhängig-

keit der SB-Reduktion vom systolischen Ausgangs-ABDM wie für den Praxisblutdruck. Der Anstieg der Regressionsgeraden ist mit $-0,61$ ähnlich. Der Schnittpunkt mit der x-Achse liegt bei etwa 140 mmHg. Es wurde eine Gruppe mit einem systolischen ABDM-Wert größer und eine Gruppe unter 150 mmHg definiert. Die mittlere SB-Reduktion wurde berechnet. Die Ergebnisse werden in Abbildung 17 dargestellt. Die Gruppe mit einem Ausgangsblutdruck größer 150 mmHg zeigten mit 13 mmHg eine deutlich größere Blutdruckreduktion als die Patienten unterhalb dieses Ausgangswertes mit $-0,5$ mmHg.

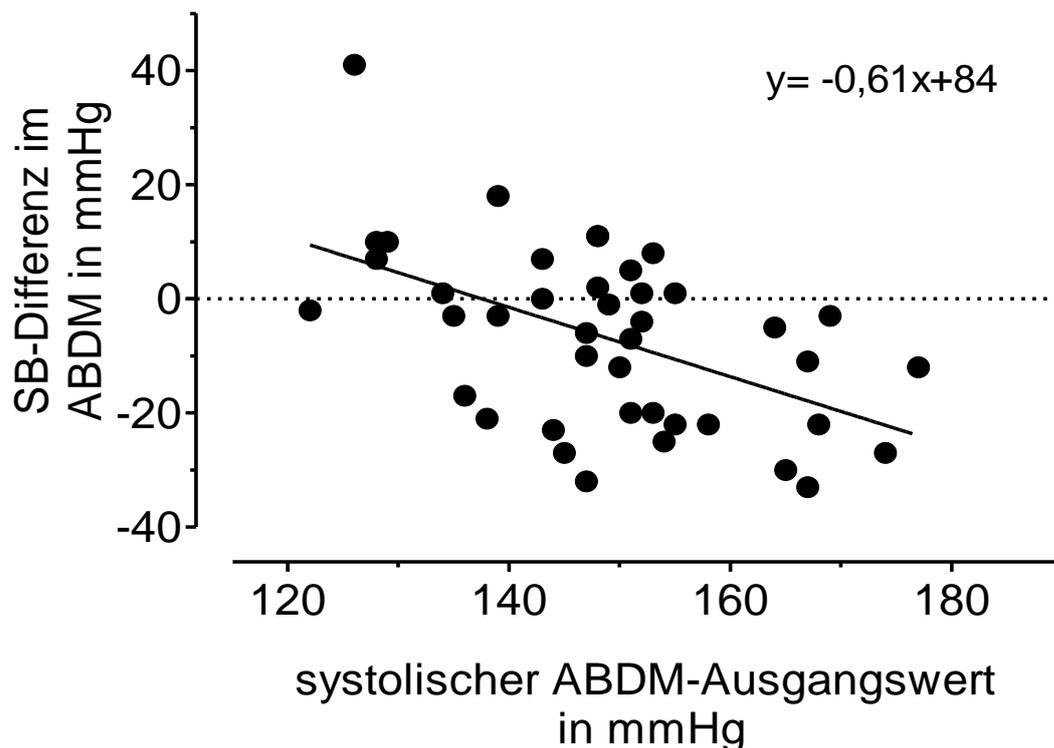


Abbildung 16: Korrelation SB-Reduktion im ABDM zum Ausgangswert nach 12 Monaten

Tabelle 5 stellt die Verteilung der Mittelwerte und die Anzahl der Patienten in der Gruppe der Responder und non-Responder dar. Die Daten für DM, KHK/Herzinsuffizienz, COPD, Apoplex und ISH wurden mittels Chi-Quadrat-Test und alle anderen Parameter mittels t-Test auf Signifikanz geprüft. Dabei ergaben sich die in Tabelle 5 dargestellten Ergebnisse. Neben dem Diabetes mellitus zeigten sich für die systolischen und diastolischen 24-Stunden-ABDM-Werte, sowie die entsprechenden Nachtblutdruckwerte vor RDN als prädiktiver Faktor. Ebenfalls stellt sich ein Diabetes mellitus als signifikanter Prädiktor für das Nichtrespondieren nach RDN dar. Für die isoliert systolische Hypertonie wird die Signifikanz knapp verfehlt. Absolut sind jedoch in der Gruppe der Non-Responder doppelt so viele Patienten mit ISH.

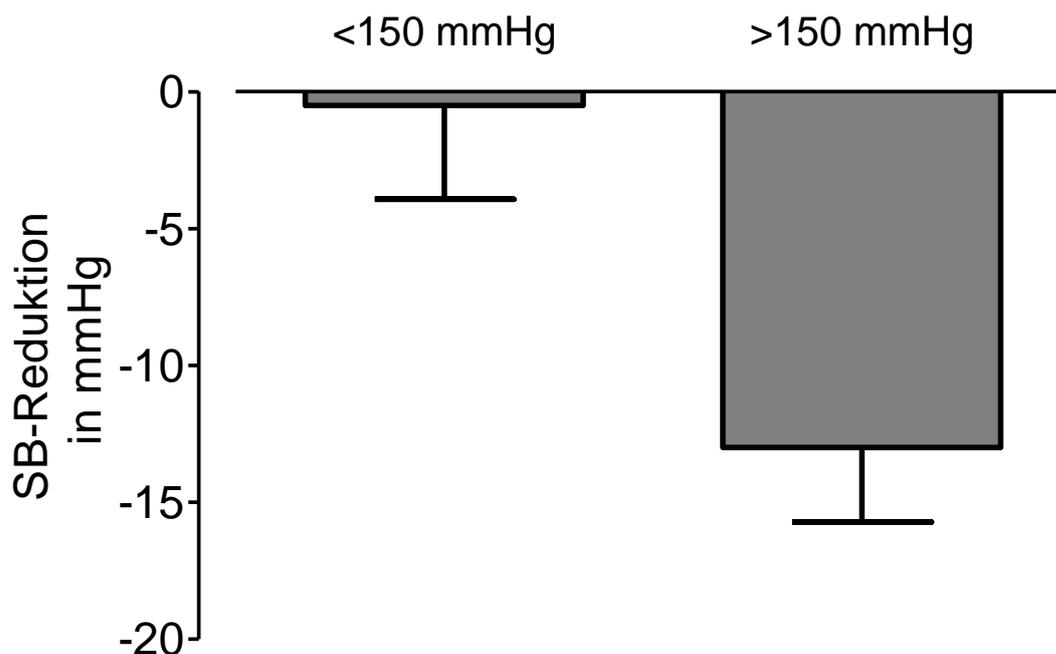


Abbildung 17: SB-Reduktion im ABDM bei Patienten in Abhängigkeit des Ausgangswertes

Tabelle 5: Prädiktiven Faktoren bei Respondern und non-Responder

Parameter	Responder n=21	Non-Responder n=21	p
Alter in Jahren	57.7±9.8	61.1±8.3	ns
BMI in kg/m ²	29.8±5.1	30.4±4.1	ns
Geschlecht, n (%)	5(24)	5 (24)	ns
Herzfrequenz in Schlägen pro Minute	66.1±8.1	64.8±11.8	ns
Summe Abationspunkte	9.3±2.7	10.4±4.2	ns
Diabetes mellitus Typ II	6 (29%)	15 (71%)	0.05
HbA1c in %	6±0.8	6.5±1	ns
KHK	6 (29)	6 (29)	ns
COPD	1 (2)	3 (14.3)	ns
ISH	6 (29%)	12 (57%)	0.061
syst. ABDM vor RDN in mmHg	155.1±11.4	144.5±13.1	0.008
diast. ABDM vor RDN in mmHg	89.5±9.1	77±10.8	0.0002
syst.ABDM Nacht (6-22 Uhr) vor RDN in mmHg	149±14.9	134±15.6	0.002
Differenz zwischen systolischen Tag- (6-22 Uhr) und Nachtblutdruckwerten (22-6 Uhr) im ABDM vor RDN	-7.7±10.8	-12.4±11	ns
diast.ABDM Nacht (6-22 Uhr) vor RDN in mmHg	84±9.5	71±11.9	0.001

Differenz von systolischen Tag- (6-22 Uhr) und Nachtblutdruckwerten (22-6 Uhr) im ABDM nach RDN	-6.4±8.5	-7.7±6.3	ns
Renin	21±53	70.7±203	ns
Aldosteron	119±73.5	95.7±50.7	ns
eGFR in ml/min/1.73m ²	84.1±13.2	78.6±18.1	ns
Mittlerer Durchmesser Nierenarterien	7.2±1.1	7.1±1.4	ns
Abstand Ostium renale zu distaler Denervationsstelle	40±12.5	38.6±12	ns
zBD, systolisch in mmHg vor RDN	154±18.3	151±22.6	ns
zBD, diastolisch in mmHg vor RDN	92±10	91±14.5	ns
zPD in mmHg	61.7±15.5	60.1±19	ns
Pulswellengeschwindigkeit in m/s	10.7±2.1	10.8±2.2	ns
Aldosteronantagonisten vor RDN	4 (10)	1 (2)	ns
Direkte Vasodilatoren vor RDN	5(12)	2 (5)	ns
α2-Antagonist vor RDN	13 (31)	9 (21)	ns
β-Blocker vor RDN	17 (81)	17 (81)	ns
Diuretika vor RDN	19 (90)	20 (95)	ns
ACE/AT1-Blocker vor RDN	19 (90)	20 (95)	ns
Calciumantagonisten vor RDN	16 (76)	19 (90)	ns

Entsprechend der signifikant unterschiedlichen Verteilung von Respondern bei Diabetikern und Nichtdiabetikern zeigt Abbildung 18 den Unterschied in der SB-Differenz von Diabetikern und Nichtdiabetikern. So zeigen Diabetiker im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern im systolischen ABDM nach 12 Monaten im Mittel sogar eine SB-Steigerung (-13.5 ± 2.6 mmHg vs. $+1.3 \pm 3.6$ mmHg). Die mittlere SB-Differenz der beiden Gruppen ist statistisch signifikant.

Gesondert wurde neben der statistischen Signifikanz der Verlauf der PWV nach renaler Denervation betrachtet. Dabei konnten jedoch nur Daten von 34 Patienten ausgewertet werden. Abbildung 19 zeigt die Entwicklung der PWV über die gesamte Beobachtungszeit. Bis auf den Zeitpunkt nach 3 Monaten ergab sich keine statistische Signifikanz. Nach 12 Monaten war die PWV mit einer Differenz von im Mittel 0,14 m/s annähernd identisch zum Ausgangswert.

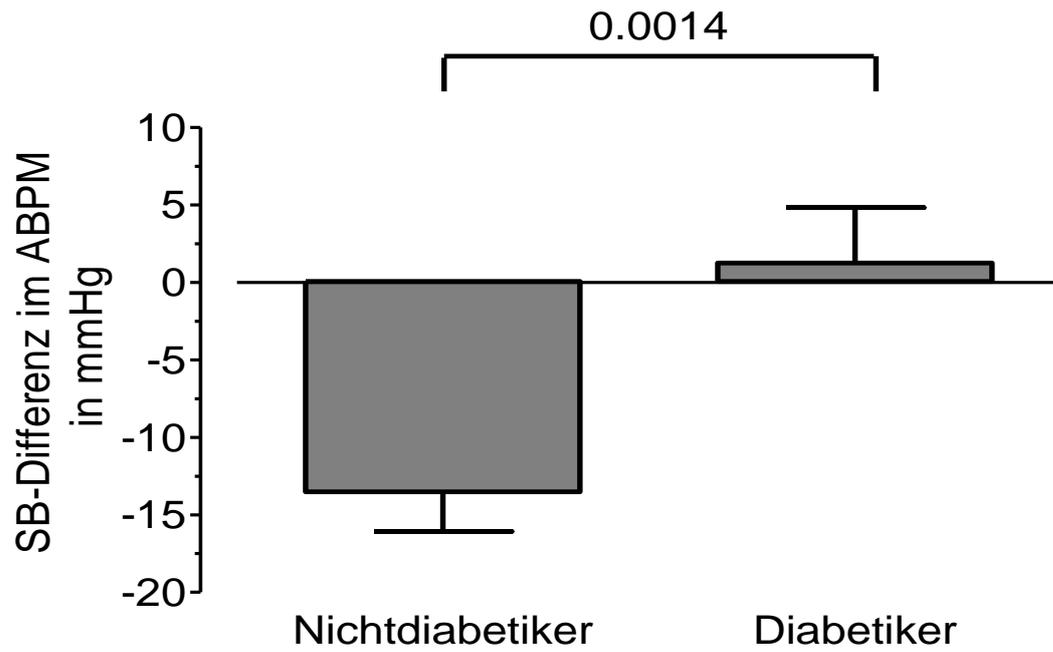


Abbildung 18: SB-Reduktion vom Ausgangs-SB Patienten mit und ohne DM

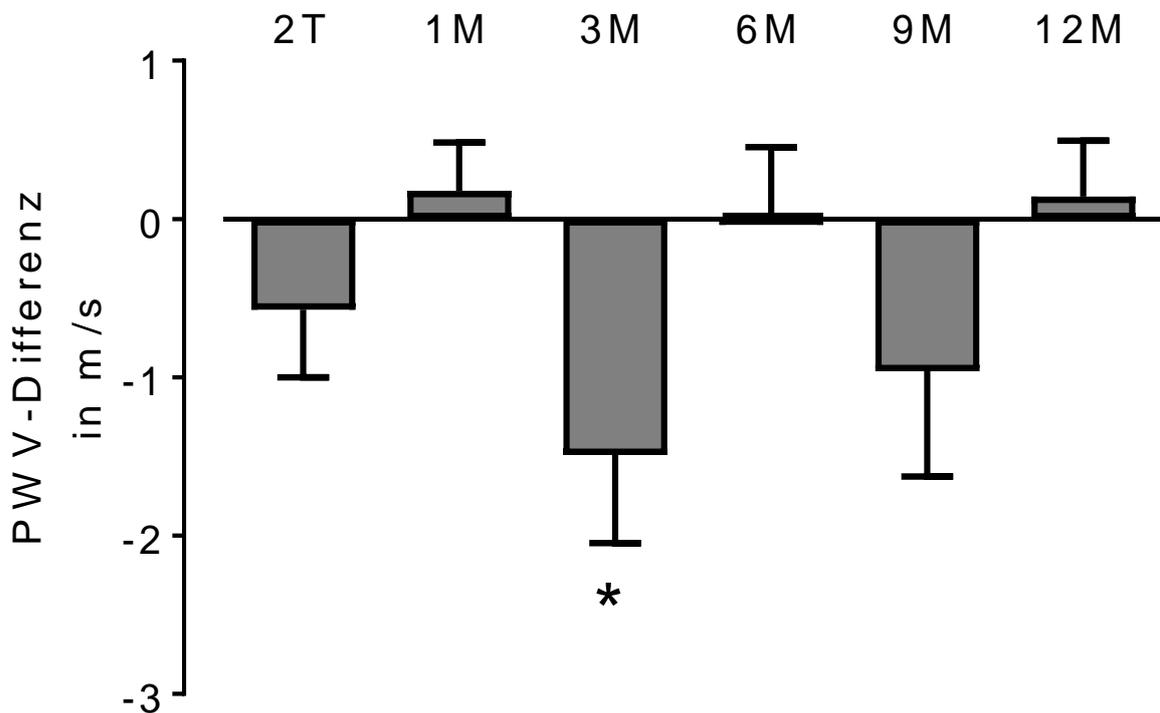


Abbildung 19: PWV-Reduktion in Bezug auf die PWV vor RDN

Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet, T steht für Tage und M für Monate.

5 Diskussion

5.1 Renale Denervation am Campus Benjamin Franklin

Die Daten dieser retrospektiven Analyse an 42 Patienten zeigten in der Praxisblutdruckmessung aller denervierten Patienten im Vergleich zu den Daten der HTN-1,-2 und der seit Beginn des Beobachtungsstudie erfolgten HTN-3 Studie eine deutlich geringere Blutdruckreduktion von systolisch -7,2 mmHg nach 6 und von -9,6 mmHg nach 12 Monaten. Die 2014 veröffentlichte HTN-3 Studie konnte, als erste Studie mit Durchführung einer scheidenervierten Gruppe, eine signifikante Reduktion in Praxis- und ABDM-Messung nachweisen. Die Blutdrucksenkung innerhalb der Shamgruppe war jedoch ebenfalls signifikant. Zwischen Denervations- und Shamgruppe war keine signifikante Reduktion im ABDM mehr zu beobachten [55]. In der HTN-3 Studie zeigte sich in der denervierten Gruppe eine Praxisblutdrucksenkung von systolisch -14,3 mmHg, während in der HTN-2 Studie noch eine Praxisblutdruckreduktion von -32 mmHg nach 6 Monaten vorlag. Wie in den bisher vorliegenden Studien zur RDN weisen die Daten dieser Arbeit eine über 12 Monate konstante, in der Tendenz progrediente Blutdruckreduktion nach renaler Denervation aus, was gegen eine Regeneration der periarteriell verlaufenden Nervenfasern nach erfolgreicher Denervation spricht. Ähnliche Daten zeigen sich für den diastolischen Praxisblutdruck, der mit -0,77 mmHg nach 6 und -4 mmHg nach 12 Monaten ebenfalls deutlich geringer ausfällt als es aus der HTN-1 und -2-Studie bekannt ist. Diese im Mittel sehr geringe Reduktion ist unter anderem durch den geringen Anteil von Patienten zu erklären, die Responderkriterien erfüllten, die denen aus der HTN-2-Studie entsprachen. Während 90% der Patienten in der HTN-1 und HTN-2-Studie eine systolische Praxisblutdruckreduktion von mindestens 10 mmHg zeigten, traf dies nur auf 52% der in unserem Haus denervierten Patienten zu. Österreichische Daten von insgesamt 407 renal denervierten Patienten wiesen im Vergleich dazu für den Praxisblutdruck eine Responderrate von 69% [56] auf. Ott et al. berichten sogar von einer Responderrate von nur 61% in Patienten mit moderater therapierefraktärer Hypertonie [57]. Abbildung 8 stellte dar, dass 18 der denervierten Patienten einen Ausgangs Praxisblutdruck unter 160 mmHg aufwiesen. Diese Patienten wiesen sogar einen Anstieg des Praxisblutdrucks nach 12 Monaten auf und führen in der Gesamtkohorte zu einer im Vergleich geringeren Reduktion des Praxisblutdrucks und entsprechend auch geringeren Responderrate. Gleiches gilt für die Blutdruckreduktion im ABDM. Wie in Abbildung 16 und Abbildung 17 ersichtlich zeigen Patienten mit einem systolischen Ausgangsblutdruck über 150 mmHg eine im Vergleich mit der Patienten-

tengruppe unter 150mmHg eine mehr als 10mmHg ausgeprägtere systolische Blutdruckreduktion. Dies ist in Übereinstimmung mit Daten von Schmieder et al. welche für jede 10 mmHg höheren systolischen Ausgangsblutdruck im ABDM eine Blutdruckreduktion von ca. 2 mmHg zeigen konnten [58].

Respondierende Patienten zeigten hingegen eine deutlich ausgeprägtere Reduktion im Praxisblutdruck mit 19,2/3,8 mmHg nach 6 und 25,5/7,7 mmHg nach 12 Monaten. Dies deutet darauf hin, dass wenn Patienten respondierten, die Blutdrucksenkung zum einen über den Zeitverlauf zunimmt und zum anderen deutlich über dem Grenzwert der Responderdefinition liegt. Die sowohl in der Gesamt-, als auch in der Respondergruppe 2 Tage nach RDN ausgeprägtere Blutdruckreduktion als nach 1 Monat kommt zum einen durch die nicht bestehenden Alltagsbedingungen im Rahmen des während dieser Untersuchung noch stationären Aufenthalts, als auch durch die sichere Medikamentenadhärenz unter stationären Bedingungen zustande.

Im Vergleich hierzu ließen sich bei der Auswertung der ABDM-Werte mit -6,9/-4,6 mmHg nach 6 und -6,8/-4,9 mmHg nach 12 Monaten eine identische Blutdruckreduktion wie sie in der HTN-3-Studie mit -6,4/-3,8 nach 6 Monaten und -7, 6/-4,7 mmHg nach 12 Monaten nachweisen. Dabei war sowohl die systolische als auch die diastolische Blutdruckreduktion nach 12 Monaten signifikant. Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, wiesen auch die Prague-15 [59], die Leipziger RSD [60] und die DENERTHN-Studie [61], sofern man hier die Gruppendifferenz zwischen denervierten und nichtdenervierten Patienten zu Grunde legt, nach 6 Monaten eine systolische Reduktion im ABDM zwischen 6 und 10 mmHg und nach 12 Monaten zwischen 6,4 mmHg und 8,6 mmHg auf. Die Studien unterscheiden sich in der Form ihrer Durchführung. In der DENERTHN- und der Prague-15-Studie waren im Vergleich zur HTN-III und der Leipziger RSD-Studie keine schein-denervierte Kontrollgruppe vorhanden. In der DENERTHN-Studie erhielten sowohl die denervierte, als auch die nichtdenervierte Gruppen eine standardisierte anti-hypertensive Stufentherapie bei über 4 Wochen identischer Ausgangsmedikation. Am Ende der Studie lag in beiden Gruppen eine identische Medikamentenanzahl vor, so dass der Effekt der renalen Denervation als zusätzlich zur Medikation erfolgreicher Effekt bewertet werden konnte. Die Prague-15-Studie zeichnete sich durch eine Kontrollgruppe aus, welche zusätzlich mit Spironolacton behandelt wurde. Bei signifikanter Blutdruckreduktion in beiden Gruppen war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden. Die Leipziger-RSD-Studie wiederum unterschied bei Vergleich mit einer Scheinprozedur die Interventionsgruppe in eine Intention-to-treat und eine Per-Protokoll-Gruppe. Während die Intention-to-treat-Gruppe keine signifikante ABDM-Reduktion im Vergleich zur schein-denervierten Gruppe zeigte, war dies in

der Per-Protokoll-Gruppe der Fall. So führen die Studien bei ähnlichen Blutdrucksenkungen im ABDM im Rahmen unterschiedlicher Studienprotokolle, unterschiedlicher Kontrolle der Medikamentenadhärenz und zum Teil fehlenden Berücksichtigung der nervalen, renalen Anatomie [62] zu unterschiedlichen Ergebnissen. Alle Studien machen jedoch deutlich, dass respondierende und nichtrespondierende Patienten existieren, die die Studienergebnisse in Folge mangelhafter Patientenselektion negativ beeinflussen.

Nach Definition der Responder mit einer systolischen Blutdruckreduktion im ABDM von mindestens 5 mmHg ergibt sich entsprechend der ausgewerteten Daten, ähnlich wie für den Praxisblutdruck, eine Responderrate von 50%. Dies ist in Übereinstimmung mit österreichischen Registerdaten, welche eine Responderrate von 55% zeigen konnten [56]. Mahfoud et al wiesen wiederum höhere Responderwerte im ABDM von 70% nach 12 Monaten nach [63]. Die Gruppe der Responder zeigte, wie in Abbildung 10 und Abbildung 11 zu erkennen, in Übereinstimmung zu den Responderdaten im Praxisblutdruck, eine im Zeitverlauf zunehmende Reduktion im ABDM. Dies ist aus den bisher bekannten Studien bekannt und spricht dafür, dass die RDN offensichtlich nicht nur einen dauerhaften, sondern zumindest über 12 Monate zunehmenden Effekt besitzt, der möglicherweise auf eine nach RDN einsetzende längerfristige Modulation der Blutdruckregulationsmechanismen im zentralen Nervensystem zurückgeführt werden kann. Limitierend für die von mir ausgewerteten Daten ist die mangelnde Erfassung der Adhärenz zum Ausgangszeitpunkt (wie in der Prague-15-Studie) und nach RDN (wie in der DENERHTN-Studie) beispielsweise per Fragebogen. Sowohl bei der von mir vorgelegten Datenanalyse, als auch in den bereits aufgeführten Studien zur RDN kommt es bei unterschiedlichen Vergleichsgruppen und Studiendesign zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen. Während die DENERHTN-Studie einen signifikanten Vorteil der RDN zeigte, war die RDN in der HTN-3- und der Prague-15-Studie der Shamgruppe bzw. der Gruppe mit standardisierter Blutdrucktherapie und Gabe eines Aldosteronantagonisten nicht signifikant überlegen. Die von mir vorgelegte retrospektive Analyse weist keine Vergleichsgruppe auf, kommt aber zu einer identischen Reduktion in der ABDM-Messung. Die Studiendaten aus Leipzig zeigen ein divergentes Bild und weisen einen statistisch signifikanten Effekt nur unter sehr striktem Einhalten des Studienprotokolls auf, was allerdings auch nur bei Patienten möglich ist, die aus medizinischer Sicht keine Steigerung der Medikation bedürfen und bei denen die RDN in Folge der Notwendigkeit der Änderung der Medikation möglicherweise nicht erfolgreich war. Eine strenge Einhaltung des Protokolls erscheint daher praxisuntauglich. Alle Studien zeigen übereinstimmend, dass es einen Anteil an nicht respondierenden Patienten gibt, die möglicherweise die Effektivität der RDN in Studien schmälern.

Die vorliegenden Daten zeigen in Übereinstimmung mit anderen Studien die ausgeprägte Blutdruckreduktion im ABDM bei respondierenden Patienten. Daher ist die entscheidende Frage ob und welche prädiktiven Faktoren für eine wirksame RDN bestehen.

Tabelle 6: Reduktion der Praxis- und ABDM-Werte nach 6 und 12 Monaten

Kriterium	CHARITÉ- RDN- Daten	Simplicity- HTN-3	Prague-15	DENRHTN	Leipzig
Patientenanzahl	42	346	52	53	35
Praxisblutdruckreduktion nach 6 Monaten in mmHg	-7,2/-0,8	-15,5/-6,6	-12,4/-7,4	-15,1/-9,1	-
Praxisblutdruckreduktion nach 12 Monaten in mmHg	-9,6/-4	-18,9/-7,8	-13,4/-8,4	-	-
Blutdruckreduktion im ABDM nach 6 Monaten in mmHg	-6,9/-4,9	-6,4/-3,8	-8,6/-5,7	-15,8/-9,9 (-5,9/-3,1)	-7/-2,8
Blutdruckreduktion im ABDM nach 12 Monaten in mmHg	-6,8/-4,9	-7,6/-4,7	-6,4/-5,6	-	-

5.2 Patientenbezogene Prädiktoren

Nachdem in der HTN-3-Studie eine deutlich geringere Blutdruckreduktion beobachtet worden war als in der HTN-1 und -2-Studie wurde initial der Verdacht gestellt, dass der, mit 26% im Vergleich zu den vorherigen Studien, hohe Anteil an afrikanisch stämmigen Probanden ursächlich wäre. Wie bereits bekannt zeigen diese Patienten im Vergleich zu Kaukasiern eine divergente Hypertoniegenese [64], welche die fehlende Signifikanz zwischen der denervierten und scheidenervierten Subgruppe erklären könnte. Wird der Anteil afroamerikanischer Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, so lässt sich zumindest in der Praxisblutdruckmessung ein mit – 6,6 mmHg signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Shamgruppe nachweisen. Absolut war die Blutdrucksenkung in der Interventionsgruppe nichtafroamerikanischer und afroamerikanischer Patienten mit -15,2/-15,5 mmHg gleich. In der Gruppe der afroamerikanischen Probanden zeigte sich jedoch eine mit -17,8 mmHg deutliche Senkung in der scheidenervierten Gruppe, die wesentlich zur ausgeprägten Blutdruckreduktion in der Gesamtgruppe scheidener-

vierter Patienten beitrug. Die Blutdrucksenkung war in der scheidenervierten Gruppe afroamerikanischer Patienten sogar ausgeprägter als die Reduktion in der entsprechenden Denervationsgruppe. Der fehlende Signifikanz in der Praxisblutdruckreduktion war also durch die Blutdruckreduktion in der Scheingruppe afroamerikanischer Patienten bedingt. Erklärt wurde dies durch eine komplizierte Blutdruckmedikation in der Subgruppe afrikanischer Patienten in der scheidenervierten Gruppe. Patienten dieser Subgruppe hatten signifikant häufiger eine Medikation mit zu 3 über den Tag verteilten Einnahmezeitpunkten und im Gegensatz zu den nichtafrikanisch stämmigen Patienten anteilmäßig seltener eine Medikation mit Vasodilatoren. Patienten mit Aldosteronantagonisten in der initialen Medikation zeigten weiterhin ein signifikant besseres Ansprechen auf die RDN [65]. Diese Daten konnte auch in Arbeit von Mafoud et al bestätigt werden. Es konnte diesbezüglich keinen signifikanten Effekt feststellen. Ein weiterer prädiktiver Faktor der post-hoc Analyse der HTN-3 Studie war ein Praxisausgangsblooddruck über 180 mmHg systolisch [65]. Meine Daten bestätigen, dass höhere Blutdruckausgangswerte in der Praxisblutdruckmessung zu einer deutlich höheren Blutdruckreduktion nach renaler Denervation führen. Dies deutete darauf hin, dass der Einfluss des SNS bei höheren systolischen Blutdruckwerten ausgeprägter ist. Meine Daten weisen auf einen deutlichen Unterschied zwischen Patienten mit einem Praxisblutdruck kleiner und größer 160 mmHg systolisch hin und werfen die Frage auf ob die RDN nicht generell erst bei Patienten mit einer Hypertonie Grad II genutzt werden sollte. Gleiche Effekte konnten, wie bereits dargelegt, für den systolischen ABDM zeigen. Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist sowohl der systolische, als auch der diastolische ABDM geeignet um respondierende Patienten zu differenzieren. Bisher wird der diastolische Blutdruck in der Definition der rHTN jedoch nicht erwähnt. Eine Ursache für die Korrelation der Responder mit dem diastolischen Blutdruck kann in einer höheren Inzidenz von Patienten mit isoliert systolischer Hypertonie in der Gruppe der Nichtresponder vermutet werden. Die statistische Signifikanz mittels t-Test wurde jedoch knapp verfehlt. Eine Arbeit von Mahfoud et al, die die Daten der HTN-3 und der globalen Symplicityregisterdaten verglich, fand bei einer deutlich größeren Patientenzahl von 1103 Patienten jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied in der ABDM-Blutdruckreduktion zwischen Patienten mit kombiniertem Bluthochdruck und isolierter systolischer Hypertonie [66]. Patienten mit ISH wiesen in meiner retrospektiven Analyse eine systolische Blutdruckreduktion von nur -1.8 ± 11.1 mmHg im Vergleich zu Patienten mit kombinierten Bluthochdruck von -10.6 ± 17.5 mmHg auf. Im t-Test wurde die Signifikanz jedoch knapp verfehlt. Die Arbeit von Mahfoud et al konnte eine ähnliche Tendenz nachweisen. Die Patientengruppe mit einer kombinierten Hypertonie hatte hier eine Blutdruckreduktion von -8.8 ± 16.2

mmHg, während die Patientengruppe mit ISH eine Reduktion von -5.8 ± 15.4 mmHg aufwies. In der Analyse von Mahfoud et al. waren dabei Diabetiker signifikant häufiger in der Gruppe mit ISH vertreten. Dies ist in Übereinstimmung mit der von mir vorgelegten Analyse. 72% der Patienten mit ISH hatten einen DM. Im Gegensatz zu meinen und den von Mahfoud et al ausgewerteten Daten, konnte die prospektive Datenerhebung der DENERHTN-Studie keinen signifikanten Einfluss der ISH auf den Erfolg der RDN nachweisen [67], wobei die Anzahl der Patienten mit ISH mit ca. 14% im Vergleich zur Population von Mahfoud et al mit 39% und der von mir untersuchten Population mit 43% deutlich geringer ausfällt. So erscheint es plausibel, dass die, mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit assoziierte und mit morphologischen Veränderung der Gefäße einhergehende [68], isoliert systolische Hypertonie mit einem geringeren Effekt des SNS und somit einer geringeren Wirksamkeit der RDN einhergeht.

In Übereinstimmung mit den Daten der DENERHTN-Studie zeigen die dargestellten Daten, dass auch die Höhe des nächtlichen systolischen Blutdrucks signifikant mit dem Respondieren korreliert. Während die Responder in der DENERHTN-Studie einen um etwa 10 mmHg höheren systolischen Blutdruck in der nächtlichen ABDM-Messung aufwiesen, lag die entsprechende Differenz zwischen der denervierten und nichtdenervierten Gruppen bei 15 mmHg. Abweichend von den Daten der DENERHTN-Studie weisen die von mir ausgewerteten 24-Stunden-ABDM-Daten eine signifikante Korrelation zum nächtlichen diastolischen Blutdruck auf. Die Ursache hierfür kann unter anderem darin liegen, dass eine im Vergleich höhere Anzahl an Patienten mit ISH in der von mir ausgewerteten Population vorliegt, welche vermehrt in die Gruppe mit einem niedrigeren diastolischen Nachtblutdruck fallen. Die höheren systolischen und diastolischen Nachtblutdruckwerte könnten darüber hinaus ein Hinweis auf eine erhöhte nächtliche Sympathikusaktivität sein, wie man es von Patienten mit Schlafapnoe kennt [69].

Ein weiterer aus der HTN-III Studie bekannter Prädiktor war eine signifikant geringere Blutdruckreduktion nach RDN bei Patienten mit Vasodilatoren in der Vormedikation vor RDN. Dies konnte in meiner Analyse nicht bestätigt werden. Absolut nahmen 4 Patienten in der im ABDM nicht respondierenden und 1 Patient in der respondierende Patientengruppe zum Ausgangszeitpunkt einen direkten Vasodilatator. Die Anzahl der Patienten mit Vasodilatoren zum Ausgangszeitpunkt ist jedoch zu gering um eine statistisch sinnvolle Aussage treffen zu können.

5.3 Komorbiditäten als Prädiktor

Im Gegensatz zu allen anderen mir bekannten Studien zeigen die von mir vorgelegten Daten einen signifikanten Unterschied in der Gruppe der Patienten mit DM. Patienten mit DM waren signifikant häufiger in der Gruppe, die die Responderkriterien einer Blutdruckreduktion von mind. 5 mmHg systolisch in der ABDM-Messung nicht erfüllten. Eine statistische Signifikanz für den HbA1c Wert konnte nicht gezeigt werden. Dabei lagen nicht für alle Patienten zum Ausgangszeitpunkt HbA1c Werte vor. Es ist darüber hinaus nicht bekannt über welchen Zeitraum der Diabetes bei den Patienten bereits bestand. Diese Beobachtung könnte eine weitere Erklärung für die in der HTN-III im Vergleich zu anderen Studien geringere Blutdruckabsenkung sein. So waren in der Denervationsgruppe 47% der Probanden Diabetiker. In der scheinbehandelten Gruppe waren es 41%. Als möglich Ursache kommt der niedrige Plasmareninspiegel bei Diabetikern in Frage. Es ist bekannt, dass Patienten mit Diabetes einen low-renin-Hypertonus aufweisen [70]. Die uns vorliegenden Daten zu Renin und Aldosteron zeigen jedoch keine Korrelation bzgl. der Blutdruckregulation bei Diabetikern und Nichtdiabetikern. Hierbei ist zu beachten, dass nicht klar ist ob die Serumspiegel regulär gemessen worden und die beeinflussende antihypertensive Medikation zuvor pausiert worden ist. Eine weitere möglich Erklärung für diese Beobachtung besteht darin, dass die Genese der Hypertonie bei Diabetikern nicht wesentlich von der Aktivität des SNS bedingt ist. So konnte nachgewiesen werden, dass Diabetiker eine Verminderung der Aktivität der NO-Synthase in Folge einer endothelialen Dysfunktion aufweisen und eine Dysfunktionalität der glatten Gefäßmuskelzellen vorliegt. Diese führt bei Diabetikern neben einer verstärkten Mediamigration zu einer vermehrten Bildung extrazellulärer Matrix innerhalb der Media [71].

Da bekannt ist, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz und COPD eine Aktivierung des SNS stattfindet [72, 73], erfolgte auch diesbezüglich eine statistische Auswertung, welche allerdings keinen signifikanten Unterschied erbrachte.

5.4 Parameter der Gefäßsteifigkeit und zentraler Blutdruck

Im Rahmen unterschiedlicher Genesen der rHTN erfolgte eine Bestimmung von Parametern der Gefäßsteifigkeit. Die Gefäßsteifigkeit gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Als Maß für die Gefäßsteifigkeit erfolgte die Messung der aortalen PWV. Hierbei ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der initialen PWV und der Blut-

druckreduktion nach renaler Denervation. Darüber hinaus konnte in Übereinstimmung mit Daten aus anderen Studien keine Beeinflussung der PWV nach RDN nachgewiesen werden.

Ein weitere Parameter, der, wie es seit der Café-Substudie der ASCOT-Studie [74] bekannt ist, eine bessere Vorhersagbarkeit der kardiovaskulären Ereignisse aufweist ist der zentrale Blutdruck. In der CAFE-Studie [75] zeigten Patienten unter Therapie mit Amlodipin und Perindopril im Vergleich zur Therapiegruppe aus Atenolol und Thiaziddiuretikum bei identischer Reduktion des peripheren Praxisblutdrucks eine signifikant ausgeprägtere Reduktion des zentralen Blutdrucks, was mit einer geringeren kardiovaskulären Ereignisrate einherging. Die deutlich größer angelegte Strong Heart Studie konnte diesen Effekt bestätigen [76]. Eine dänische Studie untersuchte die Auswirkung der renalen Denervation auf die Gefäßsteifigkeitsparameter PWV und zBD in einer Studie mit scheidenervierter Vergleichsgruppe. Es lies sich dabei zwischen den Gruppen keine signifikante Reduktion in Praxisblutdruck, Langzeitblutdruck und zentralem Blutdruck nachweisen. Die Reduktion des zentralen Blutdrucks war mit $-8/-2$ mmHg ebenso ausgeprägt wie die Reduktion des peripheren Blutdrucks. Im Vergleich zur Shamgruppe zeigte sich keine signifikante Reduktion [77]. Im Gegensatz dazu zeigen meine Daten eine ausgeprägtere Reduktion des zentralen im Vergleich zum peripheren Blutdruck, wenn dieser Unterschied auch nicht statistisch signifikant ist. Mit einer Reduktion des zentralen Blutdrucks nach RDN von $-12,3$ mmHg systolisch deckt sich dieses Ergebnis mit einer Studie von Prasad et al. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien III und IV [78]. Diese Studie zeigte in Übereinstimmung mit den hier vorgelegten Daten keine Änderung der PWV. In den größeren Studien wurde die Wirkung der RDN auf den zentralen Blutdruck nicht untersucht obwohl mittlerweile oszillometrische Messverfahren zur Verfügung stehen, die in der Lage sind diesen bei gleichzeitiger Erfassung des Langzeitblutdrucks zu messen [79]. So geben meine Daten nur einen Hinweis darauf, dass die Wirkung der renalen Denervation auf den zentralen Blutdruck möglicherweise ausgeprägter ist als auf den peripheren Blutdruck. Diese These muss in größer angelegten Studien bestätigt werden.

5.5 Prozedurale Faktoren und Anatomie

Weitere von uns untersuchte Faktoren beziehen sich auf anatomische und prozedurale Faktoren. Wie in den post-hoc-Analysen der HTN-3 Studie dargestellt spielt die Anzahl der Ablationspunkte eine wesentliche Rolle für den Erfolg der renalen Denervation. Insbesondere Patienten mit kumulativ mindestens 12 Ablationspunkten wiesen eine adäquate Blutdruckabsenkung im

ABDM auf. Eine Korrelation zwischen Ablationspunkten und Blutdruckreduktion konnten im von mit untersuchten Patientenkollektiv nicht festgestellt werden. Nach Durchführung der renalen HTN-3 Studie gab es vereinzelte anatomische Studien, die sich eingehender mit der Anatomie der perivaskulären Nervenfasern befassten. Sakakura et al. untersuchten an 20 Autopsierten den Verlauf der Nervenfasern um die Aa. renale und zeigten, dass die Nervenfasern vom Gefäßlumen im proximalen Segment mit 3,4 mm im Vergleich mit 2,6 mm im distalen Segment weiter entfernt liegen. Gleichzeitig ist die Anzahl der Nervenfasern proximal mit 40 Fasern pro Sektion statistisch signifikant größer als im distalen Segment mit 34 Fasern pro Sektion. Darüber hinaus waren die Nervenfasern um das Gefäßlumen herum ungleichmäßig verteilt. Die meisten Nervenfasern fanden sich ventral des Gefäßes, während dorsal am wenigsten Fasern verliefen [62]. Diese unterschiedliche Verteilung stellt eine weitere mögliche Ursache für die Ergebnisse der HTN-3 Studie dar. So wurden nur 6% aller denervierten Patienten beidseits in allen 4 Quadranten denerviert. Der Großteil von 74% der Patienten wurde auf keiner der beiden Ablationsseiten in allen 4 Quadranten denerviert, so dass möglicherweise eben jene Bereich mit den meisten Nervenfasern gar nicht denerviert wurden [65]. Weitere Daten weisen darauf hin, dass mit etwa 75% der Großteil der Nervenfasern zwar innerhalb des der Radiofrequenzablation zugänglichen Bereichs von 2,5mm liegt, aber etwa ein Viertel der Nervenfasern zwischen 2,5mm und 5mm von der Tunica intima entfernt sind. Die Entfernung und der Durchmesser der Nervenfasern nimmt dabei mit dem Gefäßdurchmesser und der Gefäßwanddicke zu [80]. Daher wurden bei der Datenerhebung sowohl der Gefäßdurchmesser als auch die Entfernung vom Ostium renale bis zur am weitesten proximal gelegenen Ablationsstelle bestimmt. Eine statistische Analyse erbrachte diesbezüglich keine signifikante Korrelation. Dies mag an einer zu geringen Probandenanzahl und an der Überlappung durch zusätzliche anatomische Effekte liegen. So konnten an Hand der vorliegenden radiologischen Bilder keine sichere Zuordnung zur Denervation der verschiedenen Quadranten vornehmen können.

Eine weitere zuletzt aufgekommene Frage ist ob die RDN von der Gefäßanatomie abhängig ist. Die meisten Studien führten die RDN bei Patienten mit klarer Eingefäßanatomie durch. Es ist bisher nicht klar ob eine RDN bei Patienten mit abweichender Anatomie zu anderen Ergebnissen führt. Daher wurden die Patienten in eine Gruppe mit klarer Eingefäßanatomie und in eine Gruppe mit hiervon abweichender Anatomie eingeteilt. Dabei waren 2 Patienten mit einer sehr frühen Aufzweigung der Nierenarterien nach genau 200mm, welche trotz primärer Eingefäßanatomie bei komplizierten Verhältnissen der Gruppe mit abweichender Anatomie zugeordnet wurden. Diese Patienten respondierten nicht. Bei einem der Patienten wurden, auf Grund der kurzen Ste-

cke, kumulativ nur 6 Ablationspunkte gesetzt. Die Auswertung der Daten zeigte die in Graphiken 8 und 9 dargestellten Ergebnisse. In Abbildung 20 wird eine abweichende Gefäßanatomie mit früher Aufzweigung einer unkomplizierten Eingefäßanatomie gegenüber gestellt. Patienten mit anatomischen Normvarianten wiesen bis auf den Zeitpunkt der Hospitalisierung, direkt nach renaler Denervation, zu keinem weiteren Zeitpunkt eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung auf. Patienten mit klarer Eingefäßanatomie hingegen zeigten zu 4 von 6 Zeitpunkten eine signifikante Blutdruckreduktion. Zum Endpunkt nach 12 Monaten zeigte sich in der Gruppe mit normaler Anatomie eine Blutdruckreduktion im ABDM von systolisch -7,1 mmHg.



Abbildung 20: Unterschiedliche Gefäßanatomie

links: abweichende Anatomie bei früher Aufzweigung, rechts: normale Eingefäßanatomie

Eine klare Eingefäßversorgung scheint demnach für den Erfolg der renalen Denervation maßgeblich zu sein. Bisher gibt es bei komplizierter Anatomie keine histologischen Untersuchungen zum Verlauf der sympathischen Nervenfasern um akzessorische und Polararterien. Es ist wahrscheinlich, dass auch in diesem Bereich sympathische Nervenfasern verlaufen. Wie bereits beschrieben zeigen Daten aus der HTN-III [65], aber auch Daten der Prague-15-Studie [59] die Bedeutung der Anzahl der Ablationspunkte für eine erfolgreiche Denervation. Je mehr Ablationspunkte gesetzt werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Ablation. Bei abweichender Anatomie ist eine vollkommene Denervierung möglicherweise nicht möglich. Akzessorische Nierenarterien oder Polararterien sind einer Denervation nicht zugänglich. Für Pati-

enten mit einer frühen Aufzweigung der Nierenarterie ist in Folge der im proximalen Bereich der Nierenarterie, wie bereits erwähnt, die Entfernung der sympathischen Nervenfasern von der Gefäßwand am größten, so dass möglicherweise nicht alle Nervenfasern mit Hilfe der Radiofrequenzablation denerviert werden können. Eine Studie von 2013 von Id et al. [81] untersuchte bei 74 denervierten Patienten die Rolle der akzessorischen Nierenarterien auf die Praxisblutdruckreduktion nach RDN. 20 der eingeschlossenen Patienten hatten akzessorische Nierenarterien. Bei 9 dieser Patienten erfolgte eine Denervation der vorhandenen akzessorischen Nierengefäße, während bei 11 Patienten nicht oder nur unvollständig zugänglich waren. Während die Gruppe mit einfacher Anatomie eine Praxisblutdruckreduktion von 16,4/11 mmHg nach 6 Monaten zeigte, fiel die Reduktion in der Gruppe der Patienten mit denervierten akzessorischen Gefäßen mit -8,8/1 mmHg und in der Gruppe mit nicht denervierbaren akzessorischen Gefäßen sogar nur mit -4,1/-1,3 mmHg deutlich geringer aus. Eine aktuelle Studie von 2017 verglich die konventionelle Denervation in der Hauptarterie mit einer Denervation distal der Bifurkation [82]. Hier ließ sich ein signifikanter Vorteil für die Denervation distal der Bifurkation nachweisen. Patienten, welche eine Denervation distal der Bifurkation erhielten wiesen im ABDM eine systolische Reduktion von -22,6 mmHg vs. -9,4 mmHg auf. Nicht untersucht wurde ob die Entfernung vom am weitesten distal gelegenen Ablationspunkt zum Ostium renale eine statistische Signifikanz zeigte. Eine Schwäche dieser Studie besteht darin, dass auch bei sehr früher Aufzweigung der renalen Gefäße die eben noch die Studieneinschlusskriterien erfüllten keine Denervation nach der Bifurkation erfolgte. Insgesamt bestätigen die vorgelegten Ergebnisse jedoch die Hinweise der beiden beschriebenen Studien und sprechen dafür, dass Patienten mit akzessorischen Nierengefäßen nicht und Patienten mit einer frühen Bifurkation, sofern sie einen Durchmesser von 4 mm nicht unterschreiten, auch distal der Bifurkation eine Ablation erhalten sollten, da auf Grund der Anatomie mit der Radiofrequenzablation sonst nicht alle Nervenfasern erfasst werden. Eine Alternative hierzu könnte ein neues Verfahren der RDN sein. Hierbei wird mit Hilfe von Mikronadeln einem Durchmesser von 0,02 cm die Gefäßwand perforiert und 3ml Ethanol instilliert. Dabei erfolgt eine gleichmäßige Verteilung des neurotoxischen Ethanols in der gesamten Adventitia. Dieses Verfahren könnte den Vorteil bieten, dass alle in der Adventitia befindlichen Nervenfasern denerviert würden. Für dieses Verfahren werden aktuell Patienten in der PEREGRINE-Studie (NCT02570113) rekrutiert. Eine erste Machbarkeitsstudie lieferte Hinweise auf eine erfolgreiche RDN. Gravierende Nebenwirkungen wurden dabei bis jetzt nicht berichtet [83].

6 Konklusion

Zusammenfassend zeigt die retrospektive Analyse der vorliegenden Daten eine signifikante Blutdruckreduktion in Praxisblutdruck und ABDM nach 12 Monaten. Die ABDM-Reduktion liegt im Bereich der randomisierten, prospektiven und kontrollierten Studien, deren Ergebnisse erst nach Beginn der Planung und Datenaquise im Rahmen unserer Routinediagnostik bekannt waren. Ich konnte bestätigen, dass die Blutdruckreduktion von den Ausgangsblutdruckwerten und insbesondere von den diastolischen ABDM-Ausgangswerten vor RDN, sowie der Höhe des nächtlichen systolischen Blutdrucks im ABDM abhängig ist. Non-Responder hatten signifikant häufiger einen DM und Patienten mit ISH waren numerisch doppelt so häufig in der Gruppe der non-Responder vorhanden. Eine Korrelation der Blutdruckreduktion mit der Anzahl der Ablationspunkte konnten nicht bestätigt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine klare Eingefäß-anatomie zum Erfolg der renalen Denervation beiträgt. Die Anfangshypothese, dass es Faktoren gibt, die den Erfolg der renalen Denervation beeinflussen kann an Hand der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Der Erfolg der renalen Denervation wird dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Somit erscheint aktuell eine Vorhersagbarkeit einer erfolgreichen Denervation an Hand eines einzelnen Faktors aktuell nicht möglich. Diese Daten liefern einen Anstoß in weiteren Studien Parameter zu definieren, die hilfreich sind um Responder von Nichtrespondern zu unterscheiden. Problematisch ist die Differenzierung von probandenspezifischen Faktoren, solange der individuelle, prozedurale Erfolg der renalen Denervation nicht ausreichend gesichert werden kann und fraglich ist. Ein von Simplicity entwickelter Spiralkatheter (Simplicity spiral) mit Multielektrorendesign kann durch Sicherstellung ausreichender Ablationspunkte eine Möglichkeit für eine methodisch vollständige Denervation sein. Ebenso kann die in der PEREGRINE-Studie (NCT02570113) angewendete perivaskuläre Alkoholinstillation eine Lösung für peri-prozedurale Probleme sein, da hiermit alle Nervenfasern der Adventitia erreicht werden müssten. Kaum Daten gibt es bisher zu den anatomischen Bedingungen und zum Einfluss anatomischer Faktoren wie akzessorischer Arterien und dem Verhalten bzgl. Gefäßbifurkationen. Diese Daten zeigen, dass weitere Studien notwendig sind, die das prozedurale Vorgehen bei anatomischen Gefäßvarianten weiter untersuchen. Sind die prozeduralen und anatomischen Probleme gelöst, kann klarer als bisher die Patientenselektion in den Fokus der Studien rücken. Die HTN-III-Studie war somit kein Unglück, sondern ein Glück, da sie die Forschungsgemeinschaft dazu anregt neu und differenzierter über die RDN nachzudenken und dabei auch die Diskussion um Messverfahren und Patientenadhärenz neu belebte.

Literaturverzeichnis

1. Kearney, P.M., et al., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. **365**(9455): p. 217-23.
2. Lim, S.S., et al., *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2224-60.
3. Danaei, G., et al., *National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants*. Lancet, 2011. **377**(9765): p. 568-77.
4. Rigaud, A.S., et al., *Antihypertensive drugs and cognitive function*. Curr Hypertens Rep, 2002. **4**(3): p. 211-5.
5. Janhsen K, S.H., Starker A, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 43 - Hypertonie*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - RKI, 2008.
6. Neuhauser, H., et al., *Hypertension in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(48): p. 809-815.
7. Joffres, M., et al., *Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study*. BMJ Open, 2013. **3**(8): p. e003423.
8. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
9. Deutschland", S.B., *Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen*. 2017: www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=FEA164941648FC7E5A63D9D0AA61DD55.tomcat_GO_2_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1490692394081&step=2.
10. Calhoun, D.A., et al., *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Circulation, 2008. **117**(25): p. e510-26.
11. Mancia, G. and R. Fagard, *Guidelines for the management of hypertension and target organ damage: reply*. J Hypertens, 2013. **31**(12): p. 2464-5.
12. Khoshdel, A.R., et al., *Better management of cardiovascular diseases by pulse wave velocity: combining clinical practice with clinical research using evidence-based medicine*. Clin Med Res, 2007. **5**(1): p. 45-52.
13. Blacher, J., et al., *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients*. Hypertension, 1999. **33**(5): p. 1111-7.
14. Fukuda, D., et al., *Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease*. Heart, 2006. **92**(6): p. 759-62.
15. Baker, P.D., D.R. Westenskow, and K. Kuck, *Theoretical analysis of non-invasive oscillometric maximum amplitude algorithm for estimating mean blood pressure*. Med Biol Eng Comput, 1997. **35**(3): p. 271-8.
16. Miyashita, H., *Clinical Assessment of Central Blood Pressure*. Curr Hypertens Rev, 2012. **8**(2): p. 80-90.
17. Pickering, T.G., et al., *How common is white coat hypertension?* JAMA, 1988. **259**(2): p. 225-8.
18. Owens, P., N. Atkins, and E. O'Brien, *Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring*. Hypertension, 1999. **34**(2): p. 267-72.

19. Verberk, W.J., A.G. Kessels, and P.W. de Leeuw, *Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis*. *Am J Hypertens*, 2008. **21**(9): p. 969-75.
20. Verberk, W.J., et al., *Prevalence and persistence of masked hypertension in treated hypertensive patients*. *Am J Hypertens*, 2007. **20**(12): p. 1258-65.
21. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*, 2013. **31**(7): p. 1281-357.
22. in *Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34*. 2011: London.
23. Conen, D. and F. Bamberg, *Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. *J Hypertens*, 2008. **26**(7): p. 1290-9.
24. Sega, R., et al., *Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study*. *Circulation*, 2005. **111**(14): p. 1777-83.
25. Armstrong, D., et al., *Automated office blood pressure - being alone and not location is what matters most*. *Blood Press Monit*, 2015. **20**(4): p. 204-8.
26. Al-Karkhi, I., et al., *Comparisons of automated blood pressures in a primary health care setting with self-measurements at the office and at home using the Omron i-C10 device*. *Blood Press Monit*, 2015. **20**(2): p. 98-103.
27. Filipovsky, J., et al., *Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients*. *Blood Press*, 2016. **25**(4): p. 228-34.
28. Drawz, P.E., et al., *Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study*. *Hypertension*, 2017. **69**(1): p. 42-50.
29. *ASCOT study highlights benefits of amlodipine in lowering central aortic systolic blood pressure*. *Cardiovasc J S Afr*, 2006. **17**(1): p. 41.
30. Roman, M.J., et al., *Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study*. *J Hypertens*, 2010. **28**(2): p. 384-8.
31. Williams, B., et al., *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. *Circulation*, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
32. O'Rourke, M.F. and A. Adji, *Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth*. *J Hypertens*, 2013. **31**(4): p. 649-54.
33. Sharman, J.E., et al., *Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study*. *Hypertension*, 2013. **62**(6): p. 1138-45.
34. Mancia, G., et al., *2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension*. *J Hypertens*, 2007. **25**(9): p. 1751-62.
35. Omura, M., et al., *Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan*. *Hypertens Res*, 2004. **27**(3): p. 193-202.
36. Sigurdsson, J.A., et al., *Prevalence of secondary hypertension in a population sample of Swedish women*. *Eur Heart J*, 1983. **4**(6): p. 424-33.

37. Anderson, G.H., Jr., N. Blakeman, and D.H. Streeten, *The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients*. J Hypertens, 1994. **12**(5): p. 609-15.
38. Sinclair, A.M., et al., *Secondary hypertension in a blood pressure clinic*. Arch Intern Med, 1987. **147**(7): p. 1289-93.
39. Rossi, G.P., et al., *A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2293-300.
40. Fletcher, E.C., et al., *Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension*. Ann Intern Med, 1985. **103**(2): p. 190-5.
41. Patel, R.P. and S.D. Taylor, *Factors affecting medication adherence in hypertensive patients*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(1): p. 40-5.
42. Tomaszewski, M., et al., *High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis*. Heart, 2014. **100**(11): p. 855-61.
43. Jung, O., et al., *Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis*. J Hypertens, 2013. **31**(4): p. 766-74.
44. Matthes, J. and C. Albus, *Improving adherence with medication: a selective literature review based on the example of hypertension treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(4): p. 41-7.
45. DiBona, G.F., *Sympathetic nervous system and hypertension*. Hypertension, 2013. **61**(3): p. 556-60.
46. Converse, R.L., Jr., et al., *Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure*. N Engl J Med, 1992. **327**(27): p. 1912-8.
47. Sobotka, P.A., et al., *The role of renal denervation in the treatment of heart failure*. Curr Cardiol Rep, 2012. **14**(3): p. 285-92.
48. DiBona, G.F. and M. Esler, *Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010. **298**(2): p. R245-53.
49. Winternitz, S.R. and S. Oparil, *Importance of the renal nerves in the pathogenesis of experimental hypertension*. Hypertension, 1982. **4**(5 Pt 2): p. III108-14.
50. DiBona, G.F., *Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. **279**(5): p. R1517-24.
51. Zheng, H. and K.P. Patel, *Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow*. Auton Neurosci, 2016.
52. Curtis, J.J., et al., *Benefits of removal of native kidneys in hypertension after renal transplantation*. Lancet, 1985. **2**(8458): p. 739-42.
53. Hoobler, S.W., et al., *The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study*. Circulation, 1951. **4**(2): p. 173-83.
54. Peet, M.M., *Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy*. Am J Surg, 1948. **75**(1): p. 48-68.
55. Bakris, G.L., et al., *12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(13): p. 1314-21.
56. Zweiker, D., et al., *Effects of Renal Denervation Documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry*. PLoS One, 2016. **11**(8): p. e0161250.
57. Ott, C., et al., *Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(20): p. 1880-6.
58. Schmieder, R.E., et al., *Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels*. Hypertension, 2014. **64**(5): p. 1067-72.

59. Rosa, J., et al., *Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study*. Hypertension, 2015. **65**(2): p. 407-13.
60. Desch, S., et al., *Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension*. Hypertension, 2015. **65**(6): p. 1202-8.
61. Azizi, M., et al., *Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9981): p. 1957-65.
62. Sakakura, K., et al., *Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(7): p. 635-43.
63. Mahfoud, F., et al., *Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension*. Circulation, 2013. **128**(2): p. 132-40.
64. Weinberger, M.H., *Hypertension in African Americans: the role of sodium chloride and extracellular fluid volume*. Semin Nephrol, 1996. **16**(2): p. 110-6.
65. Kandzari, D.E., et al., *Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial*. Eur Heart J, 2015. **36**(4): p. 219-27.
66. Mahfoud, F., et al., *Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry*. Eur Heart J, 2017. **38**(2): p. 93-100.
67. Gosse, P., et al., *Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension)*. Hypertension, 2017. **69**(3): p. 494-500.
68. Fantini, F., et al., *Parallel increase in carotid, brachial and left ventricular cross-sectional areas in arterial hypertension*. J Hum Hypertens, 1997. **11**(8): p. 515-21.
69. Sekizuka, H., et al., *Relationship between sleep apnea syndrome and sleep blood pressure in patients without hypertension*. J Cardiol, 2010. **55**(1): p. 92-8.
70. Christlieb, A.R., *Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus*. Diabetes, 1976. **25**(2 SUPPL): p. 820-5.
71. Creager, M.A., et al., *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I*. Circulation, 2003. **108**(12): p. 1527-32.
72. Florea, V.G. and J.N. Cohn, *The autonomic nervous system and heart failure*. Circ Res, 2014. **114**(11): p. 1815-26.
73. van Gestel, A.J., M. Kohler, and C.F. Clarenbach, *Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Discov Med, 2012. **14**(79): p. 359-68.
74. Dahlof, B., et al., *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9489): p. 895-906.
75. Manisty, C.H., et al., *Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy*. Hypertension, 2009. **54**(4): p. 724-30.
76. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
77. Mathiassen, O.N., et al., *Renal Sympathetic Denervation in Treatment Resistant Essential Hypertension. A Sham-Controlled, Double-blinded Randomized Trial (ReSET trial)*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **66**(15): p. B41-B41.

78. Prasad, B., et al., *Impact of Renal Denervation (Rdn) on Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Patients with Chronic Kidney Disease (Ckd): Prairie Rdn Study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016. **31**: p. 119-119.
79. Weiss, W., et al., *Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device*. Blood Press Monit, 2012. **17**(3): p. 128-31.
80. Roy, A.K., et al., *Post mortem study of the depth and circumferential location of sympathetic nerves in human renal arteries--implications for renal denervation catheter design*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015. **86**(2): p. E32-7.
81. Id, D., et al., *Does the presence of accessory renal arteries affect the efficacy of renal denervation?* JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(10): p. 1085-91.
82. Pekarskiy, S.E., et al., *Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension*. J Hypertens, 2017. **35**(2): p. 369-375.
83. Fischell, T.A., et al., *Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human Experience*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(6): p. 589-98.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christopher Gohlisch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Renale Denervation – eine retrospektive Datenanalyse“ 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.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Lebenslauf

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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christopher Gohlisch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Gohlisch C*

Predictors of response in renal denervation in real world setting – a single center experience
(im Reviewprozess, *geteilte Erstautorenschaft)

Beitrag im Einzelnen: Detensammlung, -erhebung und -auswertung,

Publikation 2: Reshetnik A, Gohlisch C, Tölle M, Zidek W, Van Der Giet M.,
Oscillometric assessment of arterial stiffness in everyday clinical practice.
Hypertens Res., 2017 Feb

Beitrag im Einzelnen: Datenerfassung und Auswertung

Publikation 3: Reshetnik A, Gohlisch C, Zidek W, Tölle M, van der Giet M.,
Central blood pressure assessment using oscillometry is feasible for everyday clinical practice., J
Hum Hypertens. 2016 Dec

Beitrag im Einzelnen: Datenerfassung und Auswertung

Publikation 4: Reshetnik A, Gohlisch C, Zidek W, Tölle M, van der Giet M.,
Validation of the Tel-O-GRAPH, a new oscillometric blood pressure-measuring device, accord-
ing to the British Hypertension Society protocol., Blood Press Monit. 2016 Oct

Beitrag im Einzelnen: Datenerfassung und Auswertung

Publikation 5: Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, van der Giet Oscil-
lometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison
with the SphygmoCor device., Blood Press Monit. 2012 Jun

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und statistische Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Danksagung

Mein Dank gilt meinen Lehrern Herrn Priv.-Doz. Dr. Markus Tölle und Herrn Prof. Prof. Dr. van der Giet, von denen ich jeden Tag medizinisch, menschlich und in der Persönlichkeitsentwicklung viel lernen darf, sowie Frau Dr. rer. nat. Tölle-Schuchardt für die anregenden Gespräche. Darüber hinaus danke ich meinem Freund Herrn Dr. Alexander Reshetnik für seine moralische, menschliche und fachliche Unterstützung.

Ich danke auch Herrn Dr. Wolfgnag Weiß, der die Betreuung der Patienten übernommen hat, für seinen Einsatz in der Datenerhebung und Erfassung, sowie für seine eingebrachten Ideen. Vielen Dank auch Fr. Christel Harsch-Gladisch für die nun schon Jahre überdauernde und stets vertrauensvolle Zusammenarbeit. Ich bin dankbar in dieser Abteilung mit diesen Menschen zusammenarbeiten zu dürfen.

Vielen Dank auch an Frau Carolin Rössler für ihre kritischen Anmerkungen aus geisteswissenschaftlicher und nicht medizinischer Sicht. Danke auch an Frau Clara Steckhan, der es immer wieder gelingt mich auf ihre ihr eigene, besondere Art und Weise zu inspirieren und die mich daran erinnert mehr von mir selbst zu verlangen.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meinen Eltern Kornelia und Jürgen Gohlisch, die mir das Medizinstudium ermöglicht, mich stets bedingungslos unterstützt haben und ohne die ich nicht der Mensch wäre, der ich bin.