Aus der Klinik für Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Identifikation von potentiell prädiktiven biochemischen Faktoren für den Erfolg der renalen Denervation bei therapierefraktärer Hypertonie und ihre Veränderung nach Intervention

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karolina Marie Busse

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV

Abstract V

Zusammenfassung VII

1. Einführung 1

1.1. Hypertonie 1

1.1.1. Epidemiologie 1

1.1.2. Ätiologie 2

1.1.2.1. Primäre Hypertonie 2

1.1.2.2. Sekundäre Hypertonie 3

1.1.3. Klinik 4

1.1.4. Komplikationen 4

1.1.5. Therapieoptionen 5

1.2. Therapieresistente Hypertonie 6

1.3. Renale Denervation 7

1.3.1. Ein – und Ausschlusskriterien zur Durchführung der RDN 7

1.3.2. Wirksamkeit der RDN 8

1.3.3. Sicherheit der RDN 9

1.3.4. Einfluss der RDN auf andere Körpersysteme 10

1.4. Fragestellung 12

2. Methodik 13

2.1. Patientenselektion 13

2.2. Ablauf der RDN 14

2.2.1. Vorbereitung 14

2.2.2. Prozedurales Vorgehen 15

2.2.3. Nachbeobachtung 16

2.3. Datenauswertung 17

2.4. Statistische Analyse 18
2.4.1. Patientenkollektiv: Demographie und Blutdruckwerte 18
2.4.2. Antihypertensive Medikation des untersuchten Patientenkollektivs 18
2.4.3. Vorgehen bei der Identifikation prädiktiver Faktoren: erste Fragestellung .. 19
2.4.4. Vorgehen bei der Analyse des Einflusses der RDN auf andere Körpersysteme: zweite Fragestellung 20
3. Ergebnisse 21
3.1. Patientenkollektiv 21
3.2. Antihypertensive Medikamente des untersuchten Patientenkollektivs 22
3.3. Ergebnisse der Tests zur Identifikation prädiktiver Faktoren: Erste Fragestellung 26
3.3.1. Einfluss der Nierenfunktionsparameter auf die RDN 26
3.3.2. Einfluss der Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auf die RDN 27
3.3.3. Einfluss der Parameter des Fett-Stoffwechsels auf die RDN 28
3.3.4. Einfluss der Parameter des Mineralstoffwechsels auf die RDN 28
3.3.5 Einfluss der Parameter des Glucose-Stoffwechsels auf die RDN 29
3.4. Ergebnisse der Analyse des Einflusses der RDN auf andere Körpersysteme: Zweite Fragestellung 37
3.4.1. Veränderungen von Parametern der Nierenfunktion nach der RDN 37
3.4.2. Veränderungen von Parametern des RAAS nach der RDN 39
3.4.3. Veränderungen von Parametern des Fettstoffwechsels nach der RDN 40
3.4.4. Veränderungen von Parametern des Mineralstoffwechsels nach der RDN 41
3.4.5. Veränderungen von Parametern des Glucose-Stoffwechsels nach der RDN 41
4. Diskussion 44
4.1. Limitationen und Ausblick 52
5. Zusammenfassung 54

6. Literaturverzeichnis 57

7. Tabellenverzeichnis 64

8. Abbildungsverzeichnis 65

Eidesstattliche Versicherung IX

Lebenslauf X

Danksagung XII

Abkürzungsverzeichnis

ABDM	Ambulante Blutdruckmessung über 24 Stunden
ACE-Hemmer	Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer
aHTN	Arterielle Hypertonie
AT1-Blocker	Angiotensin-Rezeptorblocker
CNV	Chronisches Nierenversagen
CPAP	Continuous positive airway pressure
CT	Computertomographie
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
GFR	Glomerular filtration rate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
K	Kalium
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low density lipoprotein
MDRD-Formel	Modification of diet in renal disease Formel
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
Non-Resp.	Non-Responder
pHTN	Primäre Hypertonie
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDN	Renale Denervation
Resp.	Responder
RR	Blutdruck
TAG	Triazylglyzeride
TRH	Therapieresistente Hypertonie
VLDL	Very low density lipoprotein

Abstract

Background: Renal denervation qualifies as a safe treatment for resistant hypertension. Nevertheless, it has not been fully understood which factors lead to an insufficient reduction of blood pressure after renal denervation and how other body systems are influenced by this procedure.

Methods: This study included 42 patients (female: 11; male: 31; mean age: 59 ± 9 years; mean blood pressure: 151 ± 11 / 84 ± 11 mmHg) who underwent renal denervation and were divided into responders (number of subjects n = 24) with a reduction in systolic blood pressure of at least 5 mmHg in average of a 24 hour blood pressure monitoring at twelve months follow up, and non-responders (n = 18). Antihypertensive medication, 24-hour blood pressure and multiple laboratory parameters were documented over a year. In order to identify factors affecting the outcome of renal denervation, starting point parameters were statistically checked for differences between the two groups by using the Mann-Whitney-U-Test. The effect of renal denervation on other body systems was analyzed by comparing parameters of starting point with one year follow up data for both groups separately, using the Wilcoxon-Test.

Results: Analysis of starting point parameters showed significantly lower values of α_1-microglobulin (error probability p = 0,015) and HbA1c (p = 0,045) in the group of responders compared to the group of non-responders, as well as a more rare occurrence of the diagnosis diabetes (p = 0,004) and fasting glucose values higher than 140 mg/dl (p = 0,028). A significant increase of serum creatinine (p = 0,006) and decrease of eGFR (p = 0,003) was found in responders at the one year follow up. In the group of non-responders there was a decrease of serum calcitriol (p = 0,007) and a borderline significant increase of serum potassium (p = 0,052). No correlation between the changes of calcium and potassium and the antihypertensive medication was found. Except for eGFR, all means of the parameters were within standard values at all times.

Conclusion: This study indicates that first, renal denervation is more likely to fail at reducing blood pressure in patients with high α_1-microglobulin values, diabetes, fasting glucose values above 140 mg/dl and high HbA1c values and that second, the reduction

of blood pressure by a successful renal denervation has a potential renal protective effect by reducing intraglomerular pressure.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die renale Denervation gilt als ein sicheres Verfahren zur Behandlung von therapieresistenter Hypertonie, es ist jedoch noch nicht hinreichend erklärt, welche Faktoren zu einer unzureichenden Blutdrucksenkung nach der renalen Denervation führen und welchen Einfluss das Verfahren auf andere Körpersysteme hat.

Methoden: In dieser Studie werden 42 mittels renaler Denervation behandelte Patienten (weiblich: 11; männlich: 31; Altersdurchschnitt: 59 ± 9 Jahre; durchschnittlicher Blutdruck: 151 ± 11 / 84 ± 11 mmHg) einbezogen und nach Respondern (Anzahl n = 24), die nach einem Jahr eine Blutdrucksenkung um mindestens 5 mmHg systolisch im Durchschnitt der 24-Stunden-Blutdruckmessung hatten, und Non-Respondern (n = 18) gruppiert. Antihypertensive Medikamente, 24-Stunden-Blutdruck und mehrere Laborparameter wurden zu definierten Abständen über zwölf Monate erhoben. Zur Identifizierung von Faktoren, die den Erfolg der renalen Denervation beeinflussen, wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der beiden Gruppen ermittelt. Um den Einfluss der renalen Denervation auf andere Körpersysteme zu analysieren, wurden mit dem Wilcoxon-Test die Ausgangswerte jeder Gruppe mit den Werten nach einem Jahr verglichen.

Ergebnisse: Die Analyse ergab signifikant niedrigere Ausgangswerte von α_1-Mikroglobulin (Irrtumswahrscheinlichkeit p = 0,015) und HbA1c (p = 0,045) in der Responder-Gruppe verglichen mit den Non-Respondern, die Nüchtern-Glucose-Werte lagen signifikant häufiger unter 140 mg/dl und zudem war die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 unter den Respondern signifikant niedriger (p = 0,004). Nach einem Jahr war bei den Respondern Serum-Kreatinin (p = 0,006) signifikant gestiegen und die eGFR (p = 0,003) signifikant gesunken. Bei den Non-Respondern ist Calcitriol (p = 0,007) signifikant gesunken und Serum-Kalium (p = 0,052) grenzwertig signifikant gestiegen. Zwischen den Konzentrationsänderungen von Calcium und Kalium und den antihypertensiven Medikamenten konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Die Mittelwerte der Parameter waren bis auf die eGFR bei jeder Messung innerhalb des Normbereichs.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass erstens hohe α_1-Mikroglobulin-Werte, Nüchtern-Glucose-Werte über 140 mg/dl, hohe HbA1c-Werte sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 zu einer unzureichenden Blutdrucksenkung nach der renalen Denervation führen, und zweitens die Blutdrucksenkung infolge einer erfolgreichen renalen Denervation durch die Reduktion des intraglomerulären Drucks potentiell nephroprotektiv ist.

1. Einführung

1.1. Hypertonie

Die arterielle Hypertonie (aHTN) bezeichnet die dauerhafte Erhöhung des arteriellen Blutdrucks auf Werte ≥ 140 mmHg systolisch und ≥ 90 mmHg diastolisch bei Erwachsenen. Blutdruckwerte ab dieser Höhe gehen mit einem vermehrten Risiko für Folgeerkrankungen einher, sodass Diagnostik und Therapie zum Vorteil für den Patienten werden. Die Einteilung der aHTN in Schweregrade erfolgt nach dem Schema der ESH/ESC Guidelines und ist in Tabelle 1dargesetellt [1, 2].

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	< 120	Und	< 80
Normal	120 – 129	und/oder	80 – 84
Hochnormal	130 – 139	und/oder	85 – 89
Hypertonie Grad 1	140 – 159	und/oder	90 – 99
Hypertonie Grad 2	160 – 179	und/oder	100 – 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	Und	< 90

Die Blutdruckkategorie ist definiert durch den jeweilig höheren systolischen oder diastolischen Blutdruck. Der isolierte systolische Hypertonus wird in Grad 1, 2 oder 3 eingeteilt, je nachdem wie hoch die systolischen Blutdruckwerte sind.

Tabelle 1: Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck (in mmHg) [2].

1.1.1. Epidemiologie

Die WHO schätzte 2010 die Prävalenz von an aHTN erkrankten Erwachsenen in Deutschland auf 30 – 45 % [1]. Die Bedeutung dieser Volkskrankheit wird durch vielfältige und schwerwiegende Krankheitsfolgen belegt: Kardiovaskuläre Erkrankungen

treten beim Vorliegen einer aHTN fünf Jahre früher auf [3]. Etwa die Hälfte aller Schlaganfälle und Herzinfarkte ist auch durch aHTN verursacht; des Weiteren ist die aHTN weltweit an 13 % aller Todesfälle beteiligt [4]. Sie stellt global den führenden Risikofaktor für ein Krankheitsleiden dar [5]. Laut Schätzungen der WHO werden kardiovaskuläre Krankheiten 2030 für fast ein Viertel aller Tode weltweit verantwortlich sein [6]. Die steigende Prävalenz der aHTN ist einerseits durch die alternde Bevölkerungsstruktur und andererseits durch verhaltensbedingte Risikofaktoren verursacht, die im nachfolgenden Kapitel näher erläutert werden.

1.1.2. Ätiologie

Die Einteilung der aHTN erfolgt anhand der Ätiologie in primäre und sekundäre aHTN sowie Sonderformen. Die Sonderformen wie beispielsweise isolierter Praxishochdruck oder isolierter ambulanter Hypertonus [7] werden hier nur der Vollständigkeit halber angeführt, während im Folgenden die primäre und die sekundäre aHTN genauer dargestellt werden.

1.1.2.1. Primäre Hypertonie

Mit 90 % ist die primäre Hypertonie (pHTN) die häufigste Variante, die auch als essentielle oder idiopathische Hypertonie bezeichnet wird. Die Diagnose der pHTN wird durch den Ausschluss sekundärer Ursachen gestellt. Die Ätiologie der pHTN ist multifaktoriell und polygen [7]: Ernährungsfaktoren wie Übergewicht, erhöhter Fettkonsum, Insulinresistenz, vermehrte Kochsalzaufnahme, erniedrigte Kalium- und Kalziumaufnahme und erhöhter Alkoholkonsum begünstigen die Entstehung von pHTN. Ebenso wirken sich Stress, Rauchen, ein höheres Alter, Immobilität, Bewegungsarmut, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie eine genetische Disposition negativ aus [6, 8-11]. Obwohl diese Risikofaktoren mit der Entstehung einer aHTN assoziiert werden, ist dennoch die eigentliche Ursache der pHTN nicht bekannt [12].

1.1.2.2. Sekundäre Hypertonie

Der Begriff sekundäre Hypertonie umfasst viele Krankheitsbilder, die mit einer Erhöhung des Blutdrucks einhergehen [7, 13]. Die renale Hypertonie wird in die renoparenchymatöse und die renovaskuläre Hypertonie eingeteilt [7]. Bei der renoparenchymatösen Hypertonie kommt es aufgrund einer Nierenerkrankung zu einem Verlust von Glomeruli. Die dadurch entstehende Verminderung der gesamten Filtrationsrate wird durch eine Erhöhung des Filtrationsdruckes teilweise kompensiert. Zur Erhöhung des Filtrationsdruckes kommt es durch die Weitstellung der zu den Glomeruli hinführenden Gefäße (Vas afferens) und die Engstellung der abführenden Gefäße (Vas efferens) über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Das RAAS bewirkt zudem über eine Reduktion der Natriumsekretion und Stimulation der Natrium- und Wasserrückresorption eine Erhöhung des Blutdruckes [14]. Die renovaskuläre Hypertonie entsteht durch eine Nierenarterienstenose. Die Stenose bewirkt eine verminderte Durchblutung mit einem verminderten Filtrationsdruck der Glomeruli. Das führt ebenfalls zu einer Aktivierung des RAAS, sodass der Blutdruck ansteigt [15, 16].

Endokrine Hypertonien sind Folge einer Hormonüberproduktion. Beim Conn-Syndrom (Primärer Hyperaldosteronismus) wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde autonom Aldosteron gebildet [13]. Als Cushing-Syndrom wird die Überproduktion von Cortisol bezeichnet, welches eine Aldosteron-ähnliche Wirkung hat. Auch Akromegalie, das Phäochromozytom und Hyperthyreosen können endokrine Hypertonien auslösen [17].

Weitere sekundäre Ursachen für Hypertonie sind unter anderem das Schlaf-Apnoe-Syndrom, Aortenisthmusstenosen, Aortenklappeninsuffizienz, Enzephalitiden, Vaskulitiden und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Auch Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika oder orale Kontrazeptiva können sekundäre Hypertonien auslösen [18].

1.1.3. Klinik

Die pHTN bleibt häufig unbemerkt, sodass sie auch als „silent killer“ bezeichnet wird [6]. Aufgrund dessen wird die pHTN meistens zufällig bei ärztlicher Vorstellung anderen Grundes bemerkt oder beim Auftreten von Komplikationen. Bei in etwa der Hälfte aller hypertensiven Patienten kommt es insbesondere morgens zu unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Nasenbluten, Ohrensausen, Palpitationen oder Belastungsdyspnoe. Die Intensität der Symptome korreliert mit der Höhe des Blutdrucks. Die sekundären Formen können die gleichen Symptome hervorrufen und gehen zusätzlich mit Symptomen der Grunderkrankung einher [7, 19].

1.1.4. Komplikationen

Die vielfältigen und schwerwiegenden Komplikationen der Hypertonie erklären die Bedeutung dieser Erkrankung. Bei plötzlichen Blutdrucksteigerungen über 210/110 mmHg mit vitaler Gefährdung durch Organschäden spricht man vom hypertensiven Notfall. Kann die Pumpleistung des Herzens gegen den starken Anstieg des peripheren Druckes nicht aufrecht erhalten werden, kommt es zur akuten Linksherzinsuffizienz. Daraus folgt konsekutiv aufgrund eines Vorwärtsversagens ein kardiogener Schock und aufgrund eines Rückwärtsversagens die Entstehung eines Lungenödems. Zudem kann das Platzen oder Einreißen von Gefäßen zu intrakraniellen oder retinalen Blutungen sowie zur Aortendissektion führen. Hypertensive Notfälle können durch Ödembildung eine Hochdruckenzephalopathie oder ein Papillenödem auslösen sowie ischämie-bedingt einen Myokardinfarkt hervorrufen [20, 21].
Langfristig geht die aHTN mit einem erhöhten Risiko für sämtliche kardiovaskuläre Erkrankungen einher. Dazu zählen Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod, transiente ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, subarachnoidale und intrazerebrale Hirnblutungen sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit [3, 22]. Des Weiteren ist aHTN neben Diabetes die häufigste Ursache für die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens [23, 24].

1.1.5. Therapieoptionen

Sekundäre Hypertonien werden durch eine Ursachenbehebung, also die Therapie der Grunderkrankung, behandelt. Die Therapie der pHTN gliedert sich in Lebensstiländerungen [25] und medikamentöse Behandlung [1, 26]. Die Lebensstiländerungen, die eine Reduktion der Risikofaktoren bewirken, sind in Tabelle 2 dargestellt. Zu medikamentösen Therapie stehen primär fünf gleichwertige Substanzklassen zur Verfügung: Diuretika, Betablocker, Calcium-Antagonisten, Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin-Rezeptorblocker (AT1-Blocker). Die Wahl der Medikamente fällt entsprechend der Kontraindikationen und möglicher Vorerkrankungen gemäß den Leitlinien [1].

Empfehlungen	**Empf.-grad**	**Evidenz-grad [1]**	**Evidenz-grad [2]**
Eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr auf 5 – 6 g pro Tag wird empfohlen.	I	A	B
Eine Beschränkung des Alkoholkonsums auf nicht mehr als 20 – 30 g Alkohol pro Tag bei Männern und nicht mehr als 10 – 20 g pro Tag bei Frauen wird empfohlen.	I	A	B
Ein erhöhter Konsum von Gemüse, Früchten und Milchprodukten mit niedrigem Fettgehalt wird empfohlen.	I	A	B
Eine Gewichtsreduktion auf einen BMI von 25 kg/m² und einen Taillenumfang von < 102 cm bei Männern und < 88 cm bei Frauen wird empfohlen, falls keine Kontraindikation vorliegt.	I	A	B
Regelmäßige Bewegung, zum Beispiel moderates dynamisches Training, für mindestens 30 Minuten wird an 5 bis 7 Tagen pro Woche empfohlen.	I	A	B
Es wird empfohlen, alle Raucher zu beraten, das Rauchen zu beenden, und hierzu Unterstützung anzubieten.	I	A	B
[1] Bezüglich der Effekte auf den Blutdruck und / oder das kardiovaskuläre Risikoprofil [2] Bezüglich der Ergebnisse in Endpunktstudien			

Tabelle 2: Empfohlene Lebensstiländerungen bei arterieller Hypertonie [2].

1.2. Therapieresistente Hypertonie

Kann der Blutdruck trotz Lebensstiländerungen und adäquater Therapie mit mindestens drei verschieden wirksamen, antihypertensiven Medikamenten einschließlich eines Diuretikums nicht leitliniengerecht eingestellt werden (< 140 / 90 mmHg), spricht man von therapieresistenter Hypertonie (TRH). TRH liegt bei etwa 5 - 30 % aller Hypertoniker vor [1, 7]. Wichtig ist die Differenzierung zwischen echter und scheinbar TRH: Der häufigste Grund für eine scheinbar TRH ist die nicht regelmäßige Einnahme der antihypertensiven Medikamente. Zudem kann die Blutdruckmessung in der Praxis eine emotionale Anspannung des Patienten bewirken und somit hohe Werte ergeben, die nicht dem Blutdruck des Patienten außerhalb der Klinik entsprechen. Bei der Blutdruckmessung mit einer zu kleinen Manschette entstehen falsch zu hohe Werte. Steife Gefäße lassen sich schwerer komprimieren, sodass zur Arterienkompression mehr Druck benötigt wird und entsprechend hohe Druckwerte angezeigt werden, die allerdings nicht den tatsächlichen Blutdruck widerspiegeln [1].

Da definitionsgemäß die Therapie mit den für die pHTN empfohlenen Maßnahmen bei der TRH nicht zur leitliniengerechten Einstellung des Blutdrucks ausreicht, werden nach Ausschluss von Kontraindikationen und beim Ausbleiben von nicht hinnehmbaren Nebenwirkungen Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, Amilorid und Doxazosin zum Einsatz gebracht. Bei Erfolglosigkeit der medikamentösen Therapie, einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von mindestens 110 mmHg sowie einer in einer 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM) bestätigten Hypertonie, wird die Durchführung von invasiven Verfahren zur Blutdrucksenkung durch erfahrene Ärzte in Hypertonie-Zentren empfohlen [1]. Eine invasive Methode ist die Baroreflex-Stimulation, bei der ein Schrittmacher implantiert wird, der die Barorezeptoren im Carotissinus stimuliert und damit einen körpereigenen Mechanismus zur Blutdruckregulation aktiviert [27]. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte renale Denervation stellt eine weitere invasive Methode zur Blutdrucksenkung bei der TRH dar und wird im nächsten Abschnitt genauer dargestellt.

1.3. Renale Denervation

Bei der renalen Denervation (RDN) werden über einen arteriellen Katheter Nervenendigungen an den Nierenarterienwänden beidseits verödet. Dies erfolgt mittels Radiofrequenz-Ablation oder Ultraschall [28]. In der Nierenarterienwand verlaufen einerseits sympathische Nerven, die eine Aktivierung des RAAS und damit eine Steigerung des Blutdrucks bewirken [29, 30]. Andererseits verlaufen dort auch sensorische Nerven die zum zentralen Nervensystem führen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hyperaktivität des Sympathikus mindestens zum Teil durch diese Fasern hervorgerufen wird. Die Hyperaktivität des Sympathikus wiederum stimuliert das RAAS und erhöht somit den Blutdruck. Die Sympathikus-Hyperaktivität konnte in Form eines erhöhten Katecholaminspiegels bei Patienten mit arterieller Hypertonie nachgewiesen werden [28, 31].

1.3.1. Ein – und Ausschlusskriterien zur Durchführung der RDN

Ob Patienten für die Durchführung einer RDN geeignet sind, hängt gemäß der Leitlinien von verschiedenen Kriterien ab. Um das Vorliegen einer echten TRH sicher zu stellen, muss der Medikamentenplan sowie ABDM und Praxisblutdruckmessungen über mindestens ein Jahr in spezialisierten Kliniken dokumentiert werden. Die eingesetzten antihypertensiven Medikamente müssen auf ihre Wirksamkeit bei dem Patienten geprüft und das Medikamentenschema entsprechend angepasst werden, bis die für den Patienten optimale Medikamentenkombination aus mindestens drei verschieden wirksamen antihypertensiven Medikamenten einschließlich eines Diuretikums gefunden wurde. Lebensstiländerungen wie beispielsweise Gewichtsnormalisierung, sportliche Betätigung und kochsalzarme Diät müssen konsequent durchgeführt werden. Ausgeschlossen werden muss das Vorliegen einer sekundären Hypertonie oder scheinbar TRH. Die RDN ist nur bei Werten von ≥ 160 mmHg systolisch und ≥ 110 mmHg diastolisch in der ABDM empfohlen. Eine weitere Voraussetzung für die Durchführung einer RDN ist eine gute Nierenfunktion, die durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von ≥ 45 ml/min/1.73m² abgebildet wird. Die RDN kann nur durchgeführt werden, wenn keine zusätzlichen Nierenarterien oder eine

Nierenarterienstenose vorliegen. Diagnosestellung, RDN und Nachbeobachtung sollten in einem spezialisierten Hypertoniezentrum erfolgen [1].

1.3.2. Wirksamkeit der RDN

Zunächst überzeugten die Ergebnisse der ersten großen Studien mit überlegener Wirksamkeit der RDN im Vergleich zur rein medikamentösen antihypertensiven Therapie [32, 33]. In der randomisierten, kontrollierten Symplicity HTN-3 Studie, in der bei der Kontrollgruppe erstmals ein Nierenarterienkatheter (ohne Denervation) durchgeführt wurde, konnte allerdings keine signifikante Senkung des Blutdrucks im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden [34]. Die negativen Ergebnisse dieser Studie werden mitunter dadurch begründet, dass die Daten verschiedenen Zentren entstammen, sodass über einhundert verschiedene Ärzte die RDN durchgeführt haben. Insbesondere die Nutzung eines single-tip Katheters benötigt Erfahrung, da die Läsionen in einem bestimmten Muster gesetzt werden müssen, um sowohl die komplette Denervation zu erreichen als auch das Risiko für Nierenarterienstenosen zu minimieren [31]. Die Überlegenheit der medikamentösen Therapie gegenüber der RDN machte sich insbesondere bei Afroamerikanern bemerkbar, die in etwa ein Viertel der Patienten ausmachten. Dieser in Deutschland selteneren Subpopulation könnte eine andere Pathophysiologie der HTN zugrunde liegen, sodass von den Ergebnissen der Symplicity HTN-3 Studie nicht unbedingt auf den Patientenquerschnitt deutscher Kliniken geschlossen werden kann [35]. Die RDN wird daher trotz der Ergebnisse der Symplicity HTN-3 Studie nach wie vor empfohlen [35], insbesondere da andere Studien zu durchweg positiven Ergebnissen führten [28, 35]: Unter anderen zeigte eine Studie von Mahfoud et al. mit 90 Patienten eine Blutdrucksenkung nach der RDN sowohl bei der Praxis-Blutdruckmessung als auch bei der ABDM, die auch nach zwölf Monaten noch nachweisbar war [36]. Eine Überlegenheit der RDN mit nachfolgender standardisierter antihypertensiver Therapie gegenüber einer Behandlung mit ausschließlich der standardisierten antihypertensiven Therapie wies eine Studie von Azizi et al. mit 106 Patienten nach [37]. Brandt et al. konnten in einer Studie mit 110 Patienten neben einer signifikanten Blutdrucksenkung auch eine Verbesserung der zentralen Hämodynamik feststellen [38]. Positive Auswirkungen der RDN auf das

Herzkreislaufsystem wurden auch von weiteren Studien beobachtet: Demnach führt die RDN zu einer Besserung der Arteriensteifheit [38, 39], der linksventrikulären Hypertrophie [39-41] und der diastolischen Funktion [41]. Betrachtet man alleine die Auswirkung der RDN auf den Blutdruck, umfassen die Kohorten, trotz insgesamt signifikanter Blutdrucksenkungen, Patienten, bei denen die RDN nicht erfolgreich war. Von den im Global Symplicity Registry erfassten Patienten konnte bei 32% keine Blutdrucksenkung von mehr als 10 mmHg systolisch in der Praxis-Blutdruckmessung erreicht werden [42]. Bisher bekannte Faktoren, die ein Gelingen der RDN vorhersagen, sind Ausgangswerte des systolischen Praxisblutdrucks von ≥ 180 mmHg, die Einnahme von Aldosteron-Antagonisten und die Nicht-Einnahme von Vasodilatatoren sowie eine hohe Anzahl an Ablationen [43]. Zudem ist ein kombinierter und nicht isoliert systolischer Blutdruck vorteilhaft [44]. Um zukünftig bessere Erfolgsraten der RDN zu erhalten, müssen die bekannten Vorhersagewerte in größeren Studien geprüft und weitere Vorhersagewerte identifiziert und somit die Patientenselektion spezifiziert werden [44].

1.3.3. Sicherheit der RDN

Bei der RDN können wie bei jeder invasive Methode Komplikationen auftreten. Möglich sind Arteriendissektionen und -perforationen, die vor allem bei der Einstichstelle an der A. femoralis und in den Nierenarterien selbst auftreten, da der Katheter selbst oder die zur Ablation verwendete Hochfrequenzenergie die Arterienwand verletzen können. Infolge der RDN kann es zudem zu Nierenarterienstenosen kommen [32]. Patel et al. berichten in einer Übersichtsarbeit, dass unter Benutzung des Symplicity Katheters und im Rahmen des meist sechsmonatigen Follow ups diese Komplikationen bei 1,5% aller denervierten Patienten auftraten [45]. Während der Ablation wurden vereinzelt Bradykardien beobachtet, die nach Entfernung des Katheters ausblieben [32]. Schwerwiegende Komplikationen einschließlich einer Verschlechterung der Nierenfunktion nach der RDN sind bisher nicht bekannt [1]. Somit stellt die RDN eine verhältnismäßig sehr sichere und komplikationsarme Methode dar [1, 46, 47].

1.3.4. Einfluss der RDN auf andere Körpersysteme

Da über die Ablation von Nervenendigungen in den Nierenarterien eine Reduktion des Sympathikotonus bewirkt wird [28], greift die RDN in ein komplexes System ein. Um die daraus möglicherweise folgenden Auswirkungen der RDN über die Blutdrucksenkung hinaus darzustellen, werden in diesem Kapitel aktuelle Studienerkenntnisse und mögliche Zusammenhänge der RDN mit der Nierenfunktion, dem RAAS sowie dem Glucose-, Fett- und Mineralstoffwechsel erläutert.

Eine besondere Bedeutung wird den Nieren zugeschrieben: Einerseits ist eine akzeptable Nierenfunktion gemessen an einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von mindestens 45 ml/min eine Bedingung für die Durchführung der RDN außerhalb klinischer Studien [48]. Andererseits ist Hypertonie selbst ursächlich für Nierenschäden [49]. Krum et al. beobachteten eine Verminderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) 36 Monate nach der RDN [32]. In den meisten Studien war die GFR sechs Monate nach der RDN unverändert und nicht schlechter als die der Kontrollgruppe [28, 50]; gleiches gilt für die Albuminausscheidung [50]. Ott et al. untersuchten die Einflüsse der RDN auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Hypertonie und chronischem Nierenversagen (CNV) in den Stadien III und IV und konnten nach zwölf Monaten eine Verlangsamung oder sogar Stagnation der Verschlechterung der Nierenfunktion gemessen an der eGFR feststellen [51]. Weitere Studien zeigten eine Verbesserung der Nierenfunktion bei CNV nach der RDN [49]. Insofern ist die RDN nicht nur die Nierenfunktion betreffend eine sichere Methode, sondern wirkt aufgrund der Blutdrucksenkung nephroprotektiv. Zudem eröffnet sich in der Zukunft potentiell eine Möglichkeit die Indikation der RDN zu erweitern, da möglicherweise insbesondere Patienten mit CNV, die zur Zeit leitliniengerecht von der RDN ausgeschlossen werden, doppelten Nutzen von der RDN haben, da sich nicht nur der Blutdruck bessert, sondern auch die Nierenschädigung verlangsamt oder aufgehalten wird.

In der Nierenarterienwand verlaufen Nerven, die das RAAS aktivieren und bei der RDN verödet werden. Die daher vermutete Reduktion von Renin und Aldosteron nach Durchführung der RDN konnte allerdings bisher nicht beobachtet werden [52].

Weiterhin beeinflusst die RDN den Glucose-Stoffwechsel. Da Bluthochdruck bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) eine Rolle spielt, liegt nahe zu vermuten, dass die Senkung des Blutdrucks durch die RDN auch eine Verbesserung des Glucose-Stoffwechsels bewirken kann. Mahfound et al. berichteten, dass die RDN eine

signifikante Verbesserung des Glucose-Stoffwechsels mit niedrigeren Nüchtern-Glucose-Werten, niedrigeren Glucose-Durchschnittswerten und niedrigeren Insulin-Werten drei Monate nach dem Eingriff bewirkte [53]. Eine Verbesserung des Glucose-Stoffwechsels nach der RDN konnte ebenfalls bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom gefunden werden [54].

Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit liegen keinerlei Studien vor, die sich mit dem Einfluss der RDN auf den Fettstoffwechsel auseinandergesetzt haben. Bekannt ist allerdings, dass das sympathische Nervensystem Einfluss auf die hepatische Lipogenese nimmt und die Produktion von VLDL-TAG (very low density lipoprotein-Triazylglyzeride) stimuliert, sodass folglich mehr Fettsäuren verfügbar sind [55]. Da die RDN eine sympathische Hyperaktivität reduziert, kann vermutet werden, dass durch das Verfahren die Produktion von VLDL-TAG reduziert wird.

Ob die RDN den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflusst, ist unklar. Da vermutet wird, dass die Sekretion von Parathormon (PTH) durch das sympathische Nervensystem reguliert wird [56], könnte die Reduktion des Sympathikotonus durch die RDN die Konzentration von PTH beeinflussen.

Diese Übersicht zeigt, dass nur wenige der möglicherweise komplexen Auswirkungen der RDN in Studien nachgewiesen wurden und die Folgen der RDN auf verschiedene Körpersysteme abseits der Hypertonie nicht hinreichend erforscht sind.

1.4. Fragestellung

In dem vorangegangenen Kapitel zur RDN wurde offen gelegt, dass ein Ausbleiben der Blutdrucksenkung nach der RDN nicht nachhaltig erklärt werden kann und die Auswirkungen der RDN über die Blutdrucksenkung hinaus ebenfalls unzureichend bekannt sind. Daraus werden zwei Fragestellungen hergeleitet, die in der vorliegenden Arbeit geprüft werden:

1. Gibt es laborchemische Parameter, die einen Erfolg beziehungsweise Misserfolg der RDN bereits im Voraus vermuten lassen?

2. Welchen Einfluss hat die RDN auf Körpersysteme?

Bei der Prüfung der zweiten Hypothese soll in Erfahrung gebracht werden, auf welche Weise die im vorherigen Kapitel diskutierten Körpersysteme, gemessen an Laborparametern, durch die RDN beeinflusst werden.

2. Methodik

Diese klinische, nicht randomisierte, nicht verblindete, retrospektive Studie umfasst 53 Patienten, die eine RDN erhalten haben.

2.1. Patientenselektion

Von November 2010 bis Dezember 2013 wurden in der Charité Campus Benjamin Franklin bei 53 Patienten renale Denervationen durchgeführt. Die Patienten erfüllten die Kriterien einer TRH, da trotz eines zunächst ausgeweiteten medikamentösen Therapieversuchs mit mindestens drei verschiedenen antihypertensiven Substanzklassen einschließlich eines Diuretikums oder bei Nebenwirkungen nach individueller Möglichkeit maximal ausgespielter antihypertensiver Medikation keine Blutdrucksenkung auf maximal 140 / 90 mmHg erreicht werden konnte. Neun Patienten erfüllten diese Kriterien nicht, erhielten dennoch nach ausführlicher individueller Risiko-Nutzen-Abschätzung eine RDN[1]. Bei allen Patienten wurde eine sekundäre Hypertonie ausgeschlossen: Mittels farbkodierter Duplexsonographie wurde auf das Vorliegen einer Nierenarterienstenose geprüft. Zum Ausschluss endokriner Hypertonien wurden der Aldosteron-Renin-Quotient (Conn-Syndrom), Metanephrine (Phäochromozytom) und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (Hyperthyreose) bestimmt. Nüchtern-Cortisol und 17-Hydroxy-Progesteron wurden bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf Cushing-Syndrom oder Adrenogenitales Syndrom bestimmt. Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom wurden eingeschlossen, wenn trotz CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure-Therapie) eine TRH vorlag.
Ausgeschlossen wurden Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder Defibrillator, instabiler Angina pectoris, signifikanter Herzklappenerkrankung oder einem Nierenarteriendurchmesser unter 4 mm in der präinterventionell durchgeführten

[1] In der ABDM vor der RDN hatten sechs Patienten im Mittel systolische Werte unter 140 mmHg. Vor der RDN erhielt ein Patient kein Diuretikum und zwei Patienten nahmen keine zusätzlichen zwei ausdosierten antihypertensiven Medikamente ein. Unter den sechs zuerst genannten Patienten nahm ein Patient zudem kein Diuretikum ein und ein anderer Patient erhielt keine zusätzlichen zwei ausdosierten antihypertensiven Medikamente.

Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Weitere Ausschlusskriterien waren eine in der MDRD-Formel (modification of diet in renal disease) berechnete eGFR unter 45 ml/min/KOF (Körperoberfläche) sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Alle Patienten wurden ausführlich über den Eingriff, das Ziel und die Risiken der RDN aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Durchführung der Datenanalyse wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

2.2. Ablauf der RDN

2.2.1. Vorbereitung

Die prozedurale Durchführbarkeit der RDN wurde anhand der Ergebnisse der ambulanten Darstellung der Nierenarterienanatomie in der Sonographie und im CT beziehungsweise MRT in Zusammenarbeit mit den radiologischen Kollegen diskutiert. Die Aufnahme der Patienten erfolgte einen Tag vor der RDN zur ABDM, Praxisblutdruckmessung und Erhebung etlicher für diese Studie relevanten Laborparameter, die die Ausgangssituation abbilden. Darunter finden sich, wie in Tabelle 3 dargestellt, Parameter zur Abbildung der Nierenfunktion, des RAAS sowie des Glucose-, Fett- und Mineralstoffwechsels. Zudem wurde für eine weitere Arbeit mittels farbkodierter Duplexsonographie der Resistenzindex und Gefäßelastizitätsparameter bestimmt.

Nierenfunktion	RAAS	Fett-Stoffwechsel
Kreatinin [mg/d]	Renin [mU/l]	HDL [mg/dl]
Kreatinin-Clearance [ml/min] *Plasma und Urin*	Aldosteron [ng/l]	LDL [mg/dl]
eGFR [ml/min/173m²]		TAG [mg/dl]
Proteinurie [mg/l] *Urin*		Gesamtcholesterin [mg/dl]
α_1-Mikroglobulin [mg/l] *Urin*		
Kalium [mmol/l]		
Natrium [mmol/l]		

Mineralstoffwechsel	Glucose-Stoffwechsel
Calcium [mmol/l]	Nüchtern-Glucose [mg/dl]
Phosphat [mmol/]l	HbA1c [%]
Calcitriol [pmol/l]	Glucose-Teststreifen *Urin*
Calcidiol [nmol/l]	
Parathormon [ng/l]	

Tabelle 3: Liste der erhobenen Laborparameter und ihrer Einheiten. Die Erhebung der Parameter erfolgte, wenn nicht anders angemerkt, im venösen Blut. Die eGFR = estimated glomerular filtration rate wurde mit der MDRD-Formel berechnet. HDL = High density lipoprotein. LDL = Low density lipoprotein. TAG = Triazylglyzeride. HbA1c = Hämoglobin A1c.

2.2.2. Prozedurales Vorgehen

Die Analgesie während des Ablationsverfahrens wurde bei einem Teil der Patienten mit Morphinsulfat und Midazolam, beim anderen Teil in Vollnarkose durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend nach der RDN überwacht. Die Darstellung der Nierenarterien erfolgte mittels gepulster Fluoroskopie oder serieller Angiographie[2]. Ein

[2] Artis zee ceiling and Axiom Artis, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland.

6F-Führungskatheter[3] wurde in die Femoralleiste eingeführt und die Spitze des Führungskatheters bis zu einer Nierenarterie vorgeschoben. Um die Entstehung von Thromben unter der RDN zu verhindern, erfolgte die Gabe von 2.000 I.E. Heparin; Gefäßspasmen wurden durch die Instillation von 0,2 mg Nifedipin vorgebeugt. Der Ablationskatheter[4] wurde über den Führungskatheter vorgeschoben und anschließend in den Bereich der Nierenarterie gesteuert, in dem die Ablation beginnen sollte. Der erste Ablationspunkt wurde 5 mm vor der ersten großen Gefäßaufzweigung der Nierenarterie gesetzt. Dazu wurden über die Platinspitze des Katheters von einem externen Generator erzeugte, niedrigfrequente Funkwellen mit maximal acht Watt über zwei Minuten an die Gefäßwand gegeben. Die weiteren Ablationspunkte wurden nach Zurückziehen des Katheters um jeweils 5 mm und Rotation um 90 Grad gesetzt, wobei der proximalste Ablationspunkt mindestens 5 mm distal des Nierenarterienabgangs aus der Aorta lag. Anschließend wurde das gleiche Verfahren an der kontralateralen Nierenarterie wiederholt. Nach beidseitiger RDN wurde der Katheter entfernt und die Punktionsstelle mit einem 6F Angio-Seal STS Plus[5] verschlossen. Eine detailliertere Erläuterung der angewandten Methodik kann der Veröffentlichung von Scheurig-Muenkler et al. entnommen werden [57].

2.2.3. Nachbeobachtung

Am zweiten Tag der stationären Nachbeobachtung wurden erneut eine ABDM und eine Praxis-Blutdruckmessung durchgeführt und die Erhebung sämtlicher bereits vor der RDN bestimmter Laborparameter wiederholt. Daraufhin erfolgte die stationäre Entlassung mit Mitgabe eines Terminplans zur Wiedervorstellung in der Hochschulambulanz nach ein, drei, sechs, neun und zwölf Monaten. Zu diesen Zeitpunkten wurden erneut eine ABDM und eine Praxis-Blutdruckmessung sowie Laborkontrollen durchgeführt.

---

[3] Boston Scientific, Natick, MA, USA.

[4] Symplicity, Medtronic, Minneapolis, MN, USA.

[5] St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA

2.3. Datenauswertung

Zur Datenauswertung wurden alle Patienten einbezogen, bei denen ABDM von vor der RDN und zwölf Monate nach der RDN vorlagen. Bei einem Patienten konnte aufgrund einer Gefäßspastik im Rahmen der zunächst linksseitigen RDN die rechtsseitige nicht durchgeführt werden, sodass die rechte Seite drei Monate später nachgeholt wurde. Da dieser Eingriff also zweizeitig durchgeführt wurde, sind die Zeitpunkte nach der RDN nicht eindeutig definierbar und mit den anderen Patienten nicht vergleichbar, sodass dieser Patient von der Auswertung ausgeschlossen wurde. Von den 42 übrigen Patienten wurden ABDM und Laborparameter der genannten Zeitpunkte dem Krankenhausinformationssystem entnommen und in Microsoft Office Excel 2007 erfasst. Da die Patientendaten aufgrund variabler Einhaltung des Terminplans nicht in den exakten Intervallen erhoben werden konnten, wurden Zeiträume zur Erfassung der Zeitpunkte definiert. Als Zeitpunkt „Null“ (Ausgangswerte) wurden vorzugsweise die Werte von dem Tag vor der RDN genommen. Alternativ wurden die entsprechenden Werte vom Morgen vor der RDN oder bis maximal einen Monat vor der RDN gewählt. Der Zeitpunkt „nach zwei Tagen“ ist durch das Zeitintervall ein bis drei Tage nach der RDN definiert. Der Zeitpunkt „nach einem Monat“ umfasst Werte von einer Woche vor bis einer Woche nach dem 30. Tag nach der RDN. Daten, die jeweils innerhalb eines Monats vor oder eines Monats nach den exakten Zeitpunkten „drei Monate“, „sechs Monate“, „neun Monate“ und „zwölf Monate“ nach der RDN erfasst wurden, gehen ebenfalls in die Auswertung ein. Die Excel-Datentabellen wurden in dem Programm IBM SPSS Statistics 22 zusammengeführt und ausgewertet. Zunächst wurden die Patienten in Responder und Non-Responder unterteilt. Als Responder gelten in der vorliegenden Arbeit alle Patienten, bei denen zwölf Monate nach der RDN im Vergleich zum Ausgangswert der Blutdruck im Durchschnitt um mindestens 5 mmHg systolisch in der ABDM gesunken ist. Patienten mit einer Senkung um weniger als 5 mmHg systolisch, gleichgebliebenem oder gestiegenem Blutdruck wurden als „Non-Responder“ gruppiert. In einer weiteren Tabelle wurden die antihypertensiven Medikamente zu den Zeitpunkten vor der RDN und zwölf Monate nach der RDN sowie Nebendiagnosen erfasst.

2.4. Statistische Analyse

Aufgrund der geringen Probandenzahl wurden in dieser Arbeit ausschließlich Tests für nicht normalverteilte Stichproben verwendet. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie werden entsprechend des üblichen Sprachgebrauchs [58] bei Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) ≤ 0,05 als signifikant interpretiert.

2.4.1. Patientenkollektiv: Demographie und Blutdruckwerte

Zur Ermittlung signifikanter Differenzen zwischen den Ausgangswerten der Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte, unverbundene Stichproben angewandt. Die Nullhypothese dieses Tests vermutet, dass die Stichproben identisch sind. Entsprechend zeigt eine kleine Irrtumswahrscheinlichkeit p an, dass das Ergebnis unter Annahme der Nullhypothese unwahrscheinlich ist. Die Nullhypothese wird bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit ≤ 0,05 verworfen und das Ergebnis als signifikant gewertet. Inwiefern sich die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte beider Gruppen über die Nachbeobachtungszeit von einem Jahr verändert haben, wird anhand des Wilcoxon Tests für nicht-normalverteilte, verbundene Stichproben ermittelt.

2.4.2. Antihypertensive Medikation des untersuchten Patientenkollektivs

Die antihypertensive Medikation des Patientenkollektivs wurde in einer Tabelle erfasst. Von einem Responder konnten die Medikamente im Nachhinein nicht ermittelt werden, sodass die Auswertung der Medikation 23 Responder und 18 Non-Responder beinhaltet. Weiterhin wurden die Medikamente nach für diese Arbeit relevanten Nebenwirkungen sortiert: Zum einen wurden die Kalium-steigernden Medikamente zusammengefasst und von beiden Gruppen vor und zwölf Monate nach der RDN verglichen, sodass bei möglicherweise auftretenden Kalium-Wert-Änderungen innerhalb einer oder zwischen beiden Gruppen differenziert werden kann, ob die Änderung durch die Medikation hervor gerufen wurde oder anderer Ätiologie sein muss. Dabei wurden ausschließlich die Medikamente der Patienten analysiert, die auch in der Auswertung

der Kalium-Werte einbezogen wurden. Eine Übersicht über die Einteilung der Medikamente nach ihrer Kalium-Wirkung gibt Tabelle 4. Ebenfalls wurden die Medikamente entsprechend ihrer Calcium-Wirkung sortiert. Unter den antihypertensiven Medikamenten sind Thiaziddiuretika Calcium-steigernd und Schleifendiuretika Calcium-senkend. Für beide Gruppen wurden die Anteile der vor und zwölf Monate nach der RDN eingenommenen Thiaziddiuretika beziehungsweise Schleifendiruetika miteinander verglichen. Entsprechend wurden dafür auch nur die Medikamente der Patienten einbezogen, deren Calcium-Werte analysiert wurden.

Kalium-steigernde Antihypertensiva	**Kalium-senkende Antihypertensiva**
K-sparende Diuretika • Amilorid • Triamteren • Aldosteronantagonisten	K-senkende Diuretika • Thiazide • Schleifendiuretika
ACE-Hemmer	
Direkte Renininhibitoren	
B-Blocker	

Tabelle 4: Antihypertensive Medikamente mit potenzieller Beeinflussung des Kaliumhaushalts.
K = Kalium; ACE-Hemmer = Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer.

2.4.3. Vorgehen bei der Identifikation prädiktiver Faktoren: erste Fragestellung

Anschließend wurde der ersten Fragestellung, ob bestimmte Laborparameter den Erfolg der RDN im Voraus vermuten lassen, nachgegangen. Dazu wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert, ob es zwischen den Ausgangswerten der Laborparameter der Responder und Non-Responder einen signifikanten Unterschied gibt. Signifikante Ergebnisse wurden durch das Erstellen von Boxplots veranschaulicht.

2.4.4. Vorgehen bei der Analyse des Einflusses der RDN auf andere Körpersysteme: zweite Fragestellung

Um zu analysieren, ob die RDN einen signifikanten Einfluss auf andere Körpersysteme hat, wurden die Laborwerte der einzelnen Gruppen vor und zwölf Monate nach der RDN verglichen werden. Dazu wurden zunächst neue Tabellen erstellt, da nur diejenigen Patienten einbezogen wurden, bei denen von dem jeweiligen Laborparameter Werte zum Zeitpunkt Null und zum Zeitpunkt zwölf Monate vorlagen. Zunächst wurde ein neues Datenblatt in SPSS erstellt, indem von der Tabelle mit allen 42 Patienten die Werte der Non-Responder entfernt wurden. Dieses Datenblatt beinhaltete nun alle Daten der Responder und diente als Ausgangtabelle für die folgenden Laborwert-Tabellen. Lagen keine Calcitriol-Werte zu Zeitpunkt Null und Zeitpunkt zwölf Monate vor, wurden die Daten des jeweiligen Patienten aus dieser Tabelle gelöscht. Es blieb also eine Tabelle, in der alle Responder aufgelistet waren, von denen Calcitriol-Werte mindestens zu den Zeitpunkten Null und zwölf Monate vorhanden waren. Anhand dieser Tabelle wurde mithilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene, nicht-normalverteilte Stichproben ermittelt, ob sich die Calcitriol-Werte der Responder zwölf Monate nach der RDN signifikant geändert haben. Nach diesem Prinzip wurden Tabellen für alle 23 Laborwerte für die Responder erstellt und die Veränderung des jeweiligen Laborparameters über den Wilcoxon-Test ermittelt. Zum Vergleich mit den Non-Respondern wurden in einem weiteren Schritt eine Tabelle mit ausschließlich den Daten der Non-Responder erstellt und das gleiche Verfahren angewandt, um nach signifikanten Änderungen der Laborwerte bei den Non-Respondern zu fahnden.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Diese retrospektive Untersuchung schließt 42 Patienten ein, von denen 24 Patienten als Responder und 18 Patienten als Non-Responder klassifiziert wurden. Tabelle 5 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv.

	Gesamt	**Responder**	**Non-Responder**	**p-Wert**
Anzahl gesamt	42	24	18	
Anzahl weiblich	11	7	4	0,922
Anzahl männlich	31	17	14	0,922
Altersdurchschnitt	59 ± 9	58 ± 9	61 ± 8	0,296
Blutdruck vor der RDN				
Systolisch	151 ± 11	155 ± 11	146 ± 9	0,009
Diastolisch	84 ± 11	89 ± 9	79 ± 11	0,006
Blutdruck ein Jahr nach der RDN				
Systolisch	141 ± 14	136 ±14	149 ± 11	0,003
Diastolisch	78 ± 11	76 ± 9	80 ± 12	0,380
Blutdruckdifferenz nach einem Jahr				
Systolisch	- 9,7 ± 13,8	- 19,6 ± 8,3	+ 3,6 ± 6,1	< 0,001
Diastolisch	- 5,1 ± 10,1	- 10,7 ± 9,0	+ 2,33 ± 5,7	< 0,001

Tabelle 5: Patientenkollektiv mit Gruppierung in Responder und Non-Responder sowie Analyse der Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Altersdurchschnitt [Jahre] und Blutdruckwerte [mmHg] sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

Wie im Kapitel Methodik beschrieben, wurde zur Auswertung der demographischen Daten der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte, unverbundene Stichproben verwendet. Der Test zeigte, dass es hinsichtlich des Geschlechts (p = 0,922) und des Alters bei Intervention (p = 0,296) keinen signifikanten Unterschied zwischen den

Gruppen gab. Die Analyse der Blutdruckwerte ergab, dass die diastolischen und systolischen Blutdruckwerte der Responder (im Mittel 155 / 89 mmHg) vor Durchführung der RDN signifikant höher waren als die der Non-Responder (im Mittel 146 / 79 mmHg). Dem Wilcoxon-Test zufolge sind innerhalb des ersten Jahres nach der RDN neben den systolischen auch die diastolischen Blutdruckwerte der Responder signifikant gesunken ($p < 0,001$). Die systolischen Blutdruckwerte der Non-Responder sind nach einem Jahr signifikant gestiegen ($p = 0,038$), während die diastolischen Werte weitgehend gleich geblieben sind ($p = 0,242$). Ein Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte ein Jahr nach der RDN zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf.

3.2. Antihypertensive Medikamente des untersuchten Patientenkollektivs

Einen Überblick über die verabreichten antihypertensiven Medikamente der Responder und Non-Responder gibt Tabelle 6. Dass direkte Renininhibitoren zum Zeitpunkt des einjährigen Follow ups von keinem Patienten eingenommen wurden, ist durch einen 2012 veröffentlichten roten Handbrief über Aliskiren begründet. Die Kombination von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern bei Diabetes oder Nierenfunktionsstörung gilt seitdem als kontraindiziert und die Kombination von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern wird generell nicht empfohlen. [59] Aufgrund dieser neuen Empfehlungen wurde Aliskiren nicht weiter verordnet und ist dementsprechend nicht mehr Teil der eingesetzten antihypertensiven Medikation nach 2012. Die Responder nahmen vor der RDN im Durchschnitt 5,09 antihypertensive Medikamente ein. Mit im Durchschnitt 4,78 antihypertensiven Medikamenten zwölf Monate nach der RDN, wurde die antihypertensive Medikation bei den Respondern um 6 % reduziert. Die Medikation der Non-Responder wurde nach zwölf Monaten um 7 % reduziert (durchschnittlich 5,56 Medikamente vor und 5,17 Medikamente nach der RDN). Nachfolgend wurden insbesondere die Medikamente betrachtet, die Parameter beeinflussen, die in dieser Arbeit analysiert werden. Dadurch kann differenziert werden, ob möglicherweise auftretende Veränderungen der Laborparameter durch eine Änderung der Medikation oder durch den Einfluss der RDN aufgetreten sind.

Medikamente	Responder		Non-Responder	
	Vor RDN	12 Monate nach RDN	Vor RDN	12 Monate nach RDN
ACE-Hemmer	5 21,7 %	4 17,4 %	9 50%	8 44,4%
AT1-Blocker	17 73,9 %	16 69,6 %	10 55,6 %	10 55,6 %
Direkter Renininhibitor	9 39,1 %	0 0 %	2 11,1 %	0 0 %
Calcium-Antagonist	18 78,3 %	15 65,2 %	16 88,9 %	13 72,2 %
B-Blocker	18 78,2 %	21 91,3 %	15 83,3 %	15 83,3 %
Thiaziddiuretikum	16 69,6 %	16 69,6 %	12 66,7 %	14 77,8 %
Schleifendiuretikum	6 26,1 %	7 30,4 %	8 44,4 %	8 44,4 %
Kalium-sparendes Diuretikum	1 4,3 %	2 8,7 %	0 0 %	0 0 %
Spironolacton	2 8,7 %	3 13,0 %	3 16,7 %	2 11,1 %
Peripherer α-Blocker	9 39,1 %	10 43,5 %	9 50 %	9 50 %
Zentraler α-Blocker	10 43,5 %	10 43,5 %	10 55,6 %	6 33,3 %
Direkter Vasodilatator	2 8,7 %	6 26,1 %	4 22,2 %	5 27,8 %
Sonstige	5 21,7 %	1 4,3 %	4 22,2 %	5 27.8 %

Tabelle 6: Antihypertensive Medikamente: Absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Responder und Non-Responder unter Therapie bestimmter Medikamente vor und 12 Monate nach der RDN. ACE-Hemmer = Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer; AT1-Blocker = Angiotensin-Rezeptorblocker.

Zunächst wurden die Medikamente betrachtet, die einen Einfluss auf den Kaliumhaushalt nehmen. Da für die in Kapitel 3.4. dargestellte Analyse der Veränderungen der Kalium-Werte beider Gruppen nur jeweils die Patienten mit Kalium-Werten zu den Zeitpunkten Null und zwölf Monate eingeschlossen wurden, werden nachfolgend auch nur die Medikamente dieser Subgruppe ausgewertet. Die Anteile der Patienten jeder Gruppe, die potenziell Kalium-steigernde Medikamente einnahm, wurde ermittelt und in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Die Abbildungen veranschaulichen, dass die Anteile der Responder und Non-Responder, die Kalium-steigernde Medikamente einnahmen, über zwölf Monate leicht abnahmen. Anschließend wurden die von den Gruppen jeweils vor und zwölf Monate nach der RDN eingenommenen Diuretika nach ihrer Kalium-Wirkung sortiert. Die Abbildungen 3 und 4 bilden die Verhältnisse der Kalium-steigernden und -senkenden Diuretika beider Gruppen ab. Es zeigt sich, dass sich bei den Respondern nach zwölf Monaten das Verhältnis der Diuretika um 5 % zugunsten der Kalium-sparenden Diuretika verschoben hat. Bei den Non-Respondern verschob sich das Verhältnis nach einem Jahr um 3 % zugunsten der Kalium-senkenden Diuretika.

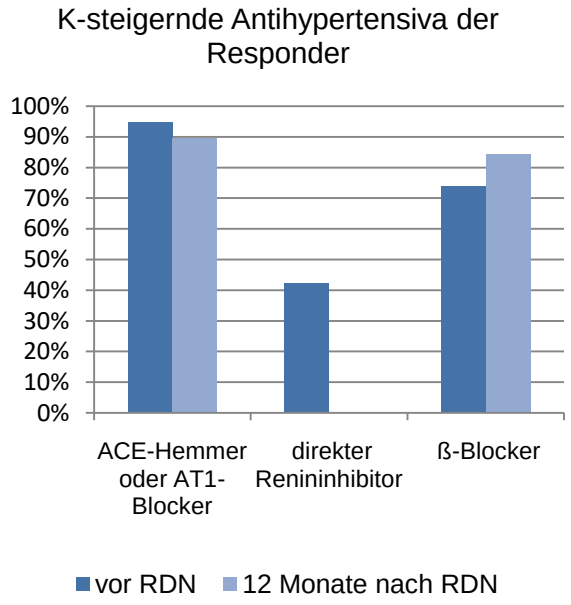


Abbildung 1: Anteil der Responder, der bestimmte Kalium-steigernde Antihypertensiva einnahm. K = Kalium.

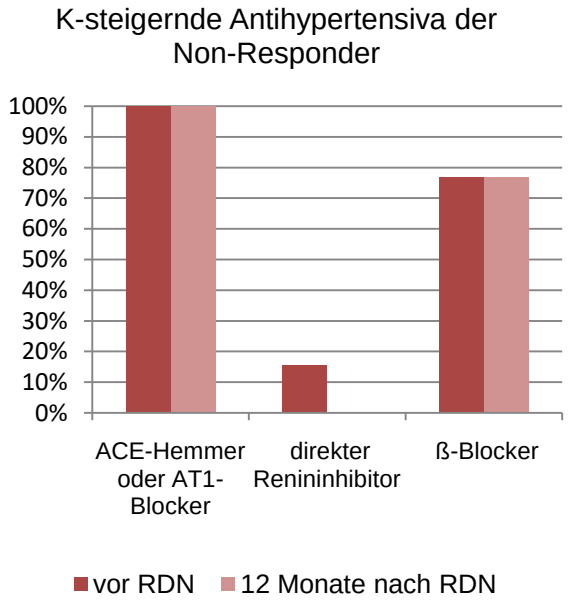


Abbildung 2: Anteil der Non-Responder, der bestimmte Kalium-steigernde Antihypertensiva einnahm. K = Kalium.

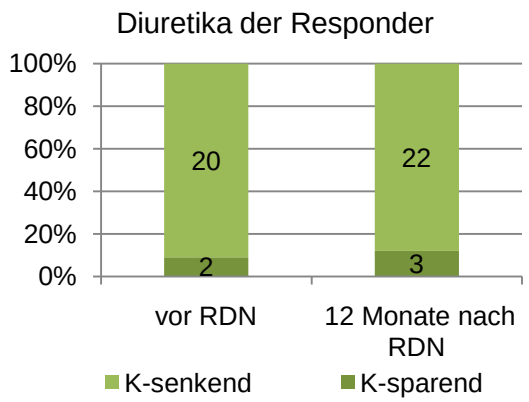


Abbildung 3: Verhältnis der von den Respondern vor und zwölf Monate nach der RDN eingenommenen Kalium-senkenden und Kalium-sparenden Diuretika. Die absolute Anzahl der Medikamente ist in den Säulen genannt.

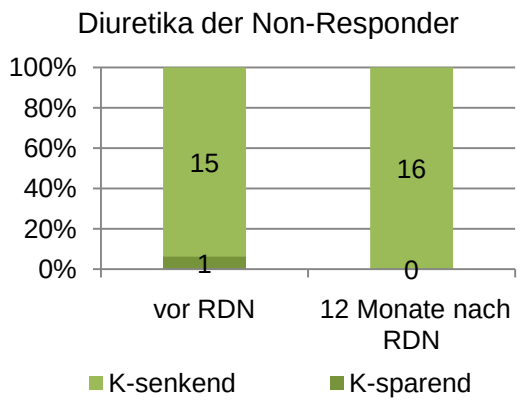


Abbildung 4: Verhältnis der von den Non-Respondern vor und zwölf Monate nach der RDN eingenommenen Kalium-senkenden und Kalium-sparenden Diuretika. Die absolute Anzahl der Medikamente ist in den Säulen genannt.

Die Medikamente, die einen Einfluss auf den Calcium-Stoffwechsel nehmen, wurden ebenfalls nur von den Patienten analysiert, von denen Calcium-Werte von Null und zwölf Monaten vorlagen und die somit in die Auswertung des Calcium-Verlaufs einbezogen wurden. Calcium-steigernde Medikamente erhielten von den Respondern (n = 16) vor der RDN elf Patienten (68 %) und ein Jahr später 12 Patienten (75 %). Calcium-senkende Medikamente wurden vor der RDN von sechs Respondern (38 %) und nach einem Jahr von sieben Respondern (44 %) eingenommen. Von den Non-Respondern (n = 12) erhielten vor der RDN zehn Patienten Calcium-steigernde Medikamente (83 %) und nach einem Jahr elf (92 %). Calcium-senkende Medikamente wurden zunächst von drei Non-Respondern eingenommen (25 %) und nach zwölf Monaten von vier Non-Respondern (33 %). Aufgrund der annähernd gleich gebliebenen Verhältnisse der eingenommenen Calcium-steigernden und -senkenden Medikamente beider Gruppen ist eine mögliche Veränderung der Calcium-Werte nicht durch den Einfluss der antihypertensiven Medikation begründet.

3.3. Ergebnisse der Tests zur Identifikation prädiktiver Faktoren: Erste Fragestellung

Zum Aufdecken von Unterschieden zwischen den Ausgangswerten der Laborparameter beider Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Übersichtshalber wurden die einzelnen Parameter im Folgenden gruppiert ausgewertet. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 12 am Ende dieses Kapitels.

3.3.1. Einfluss der Nierenfunktionsparameter auf die RDN

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zeitpunkt Null von Laborparametern, die die Nierenfunktion reflektieren.

Parameter	Kreatinin	Kreatinin-Clearance	eGFR	Proteinurie	α_1-Mikroglobulin	Kalium	Natrium
p-Wert	0,929	0,852	0,346	0,800	0,015	0,670	0,551
Anzahl							
Responder	24	8	23	13	11	20	20
Non-Responder	18	6	16	8	6	13	13

Tabelle 7: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte der Nierenfunktion zwischen den beiden Gruppen.

Für α_1-Mikroglobulin zum Zeitpunkt Null konnte aufgrund einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,015 festgestellt werden, dass bei den Respondern signifikant niedrigere α_1-Mikroglobulin-Werte vorlagen als bei den Non-Respondern. Der höchste Wert unter den Respondern war 17 mg/dl; höhere Werte waren nur bei den Non-Respondern zu finden. In Abbildung 5 sind die Ausgangswerte von α_1-Mikroglobulin graphisch dargestellt. Bei den Ausgangswerten von Kreatinin, Kreatinin-Clearance, eGFR und Proteinurie sowie Kalium und Natrium konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

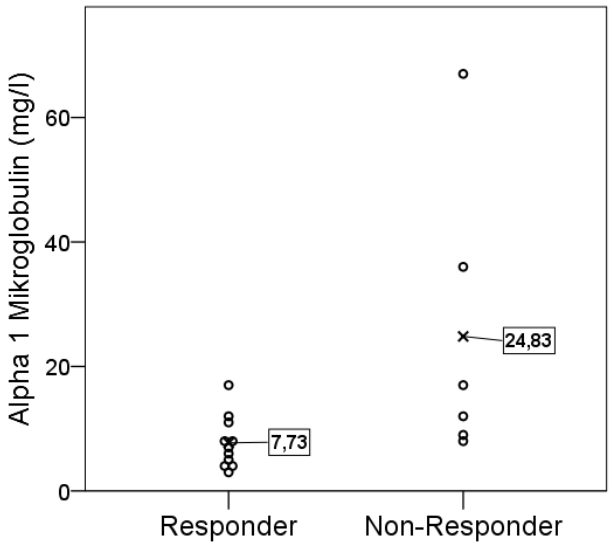


Abbildung 5: α_1-Mikroglobulin Ausgangswerte der Responder (o) und Non-Responder (o) sowie die jeweiligen Mittelwerte (x mit Beschriftung).

3.3.2. Einfluss der Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auf die RDN

Anhand der in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse lässt sich erkennen, dass sich die Renin- und Aldosteron-Ausgangswerte der Vergleichsgruppen nicht signifikant voneinander unterschieden.

Parameter	Renin	Aldosteron
p-Wert	0,983	0,212
Anzahl		
Responder	16	18
Non-Responder	13	12

Tabelle 8: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des RAAS zwischen den beiden Gruppen.

3.3.3. Einfluss der Parameter des Fett-Stoffwechsels auf die RDN

Der Fettstoffwechsel wurde mit den Parametern HDL, LDL, Triacylglyceride und Gesamtcholesterin erfasst. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests dargestellt. Die berechneten p-Werte von jeweils mehr als 0,05 zeigen, dass für keinen der ermittelten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorlag.

Parameter	HDL	LDL	Triacylglyceride	Gesamtcholesterin
p-Wert	0,300	0,283	0,456	0,902
Anzahl:				
Responder	11	12	11	12
Non-Responder	11	10	9	7

Tabelle 9: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des Fettstoffwechsels zwischen den beiden Gruppen.

3.3.4. Einfluss der Parameter des Mineralstoffwechsels auf die RDN

Hinsichtlich der Ausgangswerte des Mineralstoffwechsels konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen gefunden werden. Die Testergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Parameter	Calcium	Phosphat	Calcitriol	Calcidiol	Parathormon
p-Wert	0,810	0,375	0,217	0,560	0,442
Anzahl:					
Responder	18	12	15	14	16
Non-Responder	13	7	13	12	14

Tabelle 10: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des Mineralstoffwechsels zwischen den beiden Gruppen.

3.3.5 Einfluss der Parameter des Glucose-Stoffwechsels auf die RDN

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs der Parameter des Glucose-Stoffwechsels.

Parameter	Nüchtern-Glucose	HbA1c	Glucose - Teststreifen
p-Wert	0,057	0,049	0,741
Anzahl			
Responder	8	17	23
Non-Responder	12	15	17

Tabelle 11: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des Glucose-Stoffwechsels zwischen den beiden Gruppen.

Bei den Respondern lagen tendenziell niedrigere Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte als bei den Non-Respondern vor (p = 0,057). Die Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte beider Gruppen werden in Abbildung 6 vergleichend dargestellt. Neben der Verteilung der Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte der Responder und Non-Responder wurde analysiert, ob die Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte direkt mit der Blutdruckdifferenz nach einem Jahr korrelieren. Dazu wurde der durchschnittliche systolische Blutdruck in der ABDM herangezogen. Diese Korrelation ist in Abbildung 7 dargestellt. Die Blutdruckdifferenzen der Patienten umfassen negative und positive Werte. Hohe Blutdruckdifferenzwerte bedeuten, dass der Blutdruck angestiegen ist und niedrige, negative Werte, dass der Blutdruck abgesunken ist. Anhand der Graphik lässt sich die Hypothese ableiten, dass ansteigende Nüchtern-Glucose-Werte mit höheren Blutdruck-differenzwerten einhergehen. Diese Korrelation ist nach dem Spearman Rang-korrelationstest allerdings nicht signifikant (p = 0,082).

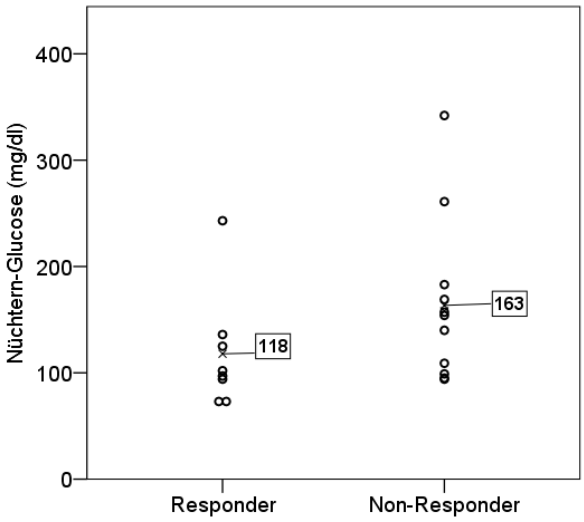


Abbildung 6: Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte der Responder (o) und Non-Responder (o) sowie ihre Mittelwerte (x mit Beschriftung).

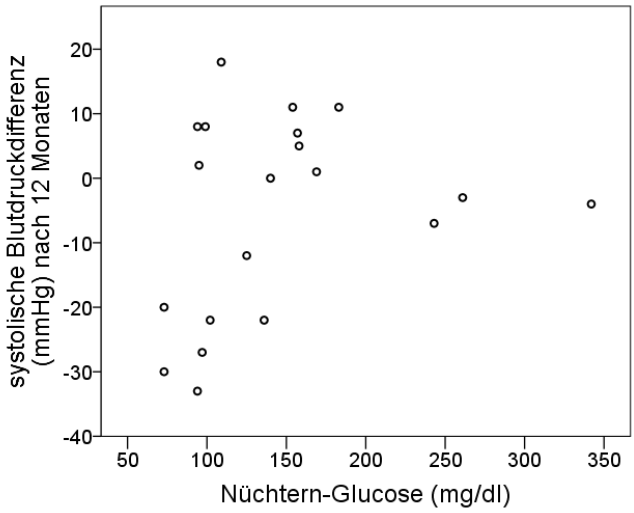


Abbildung 7: Korrelation der Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte aller Probanden mit der systolischen Blutdruckdifferenz nach einem Jahr.

In einem weiteren Schritt wurde analysiert, ob ein bestimmter Nüchtern-Glucose-Wert als Grenzwert genutzt werden kann. Werte über dem Grenzwert würden eine unzureichende Blutdrucksenkung bedeuten und Werte darunter eine erfolgreiche Blutdrucksenkung durch die RDN. Anhand der Punktwolken konnte gesehen werden, dass bei den meisten Respondern die Nüchtern-Glucose-Werte unter 140 mg/dl lagen und die Mehrzahl der Punkte der Non-Responder darüber. In Abbildung 8 ist diese Beobachtung durch eine Trennlinie der Werte bei 140 mg/dl dargestellt. Anschließend wurde überprüft, ob die nach dem optischen Eindruck bei 140 mg/dl gesetzte Teilung als Grenzwert geeignet ist. Dazu wurde zunächst die Variable „Nüchtern-Glucose < 140 mg/dl ja/nein“ für alle Patienten ermittelt. Die Patienten konnten so in die Gruppen „Nüchtern-Glucose < 140 mg/dl“ und „Nüchtern-Glucose ≥ 140 mg/dl“ eingeteilt werden. Es wurden Kreuztabellen mit den Variablen „Responder ja/nein“ und „Nüchtern-Glucose < 140mg/dl ja/nein“ erstellt. In Abbildung 9 ist das Verhältnis von Respondern und Non-Respondern an allen Patienten mit Nüchtern-Glucose-Werten < 140 mg/dl und an allen Patienten mit Nüchtern-Glucose-Werten ≥ 140 mg/dl dargestellt. Von den Patienten mit Nüchtern-Glucose-Ausgangswerten < 140 mg/dl waren 63,6 % Responder und 36,4 % Non-Responder. Unter den Patienten mit Nüchtern-Glucose-Werten ≥ 140 mg/dl waren 11,1 % Responder und 88,9 % Non-Responder.

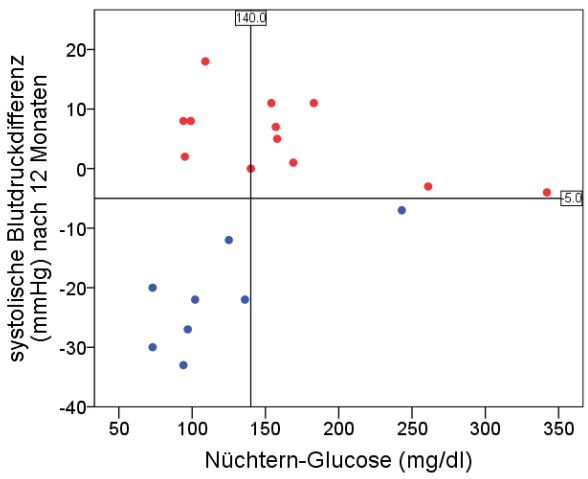


Abbildung 8: Nüchtern-Glucose Ausgangswerte der Responder (blau, unter horizontaler Linie) und Non-Responder (rot, über horizontaler Linie) in Korrelation mit der systolischen Blutdruckdifferenz nach einem Jahr. Die vertikale Linie bei 140 mg/dl trennt die meisten Responder von den Non-Respondern.

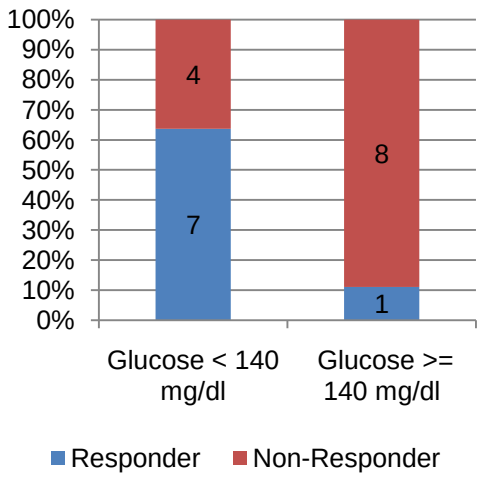


Abbildung 9: Prozentualer (vertikale Achse) und absoluter (Zahlen in Säulen) Anteil der Responder und Non-Responder unter den Probanden mit Nüchtern-Glucose Werten unter (links) und ab (rechts) 140 mg/dl.

Diese Zahlen stützten die Hypothese, dass das Ergebnis der RDN davon abhängt, ob der Nüchtern-Glucose-Wert vor der RDN über oder unter 140 mg/dl liegt. Diese Hypothese wurde statistisch mit dem Exakten Test nach Fisher für kleine, nicht normalverteilte Stichproben geprüft. Der Test ergab, dass die Variablen „Responder ja/nein“ und „Nüchtern-Glucose < 140 mg/dl ja/nein“ signifikant positiv voneinander abhängig sind ($p = 0{,}028$). Aus den Analysen der Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte können also zusammenfassend folgende Erkenntnisse gewonnen werden: Die Responder hatten signifikant niedrigere Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte als die Non-Responder. Die Höhe der Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte korreliert nicht signifikant mit der Höhe der Blutdruckdifferenz. Patienten mit Nüchtern-Glucose-Ausgangswerten unter 140 mg/dl sind signifikant häufiger Responder und Patienten mit Nüchtern-Glucose-Ausgangswerten ab 140 mg/dl sind signifikant häufiger Non-Responder.

Auch hinsichtlich des HbA1c ergab der Mann-Whitney-U-Test ein signifikantes Ergebnis ($p = 0{,}049$): Die HbA1c-Ausgangswerte der Responder waren signifikant niedriger, als die der Non-Responder. Die Verteilung der HbA1c-Ausgangswerte beider Gruppen wird in Abbildung 10 vergleichend dargestellt. Entsprechend des Vorgehens bei Nüchtern-

Glucose wurden die HbA1c-Ausgangswerte mit der Blutdruckdifferenz nach einem Jahr verglichen. Abbildung 11 zeigt die Blutdruckdifferenzen, die bei bestimmten HbA1c-Ausgangswerten erreicht wurden.

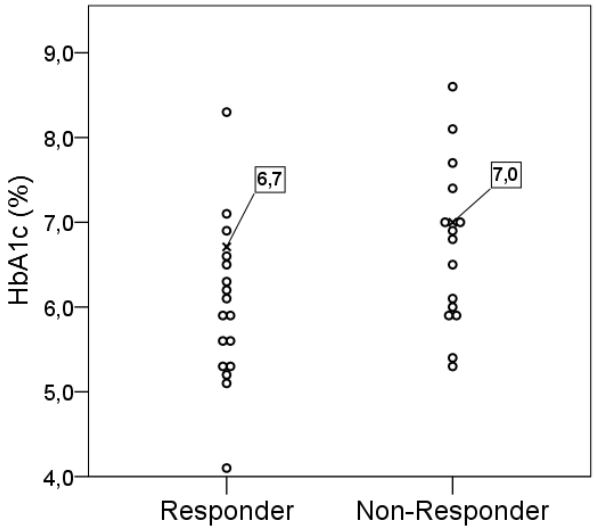


Abbildung 10: HbA1c-Ausgangswerte der Responder (o) und Non-Responder (o) sowie ihre Mittelwerte (x mit Beschriftung).

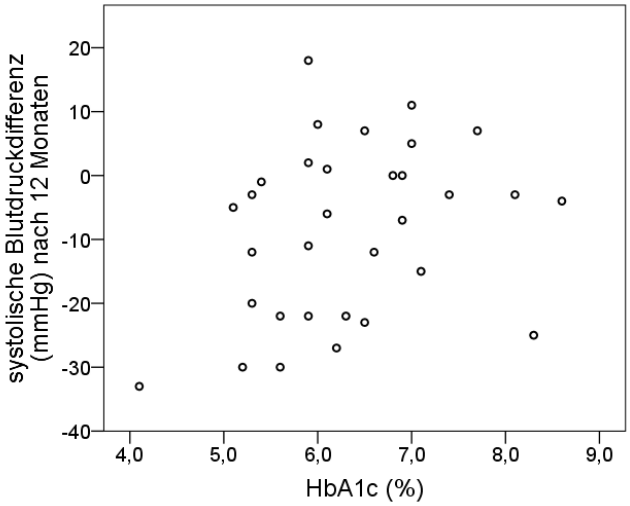


Abbildung 11: Korrelation der HbA1c-Ausgangswerte mit der Blutdruckdifferenz nach einem Jahr.

Anhand der Graphik wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Höhe der HbA1c-Werte mit der Höhe der Blutdruckdifferenz korreliert, indem niedrigere HbA1c-Werte zu niedrigeren Blutdruckdifferenzwerten und höhere HbA1c-Werte zu höheren Blutdruckdifferenzwerten führen. Wie bereits bei der Analyse der Nüchtern-Glucose wurde für die statistische Überprüfung dieser Hypothese der Spearman-Rangkorrelationstests genutzt. Das Testergebnis ist signifikant ($p = 0,046$). Der Korrelationskoeffizient von 0,303 zeigt eine geringe, positive Korrelation zwischen den Parametern.

Des Weiteren wurde, wie Abbildung 12 veranschaulicht, anhand der Punktwolken ein HbA1c-Wert von 6,5% als Grenzwert gesetzt, um die Punkte der Responder von denen der Non-Respondern zu trennen. Ob ein HbA1c-Wert von 6,5% ein geeigneter Grenzwert ist, anhand dessen ermittelt werden kann, ob die RDN erfolgreich den Blutdruck senken wird, wurde entsprechend des Vorgehens bei Nüchtern-Glucose ermittelt. Die Ergebnisse der Kreuztabelle sind in Abbildung 13 dargestellt. Von den Patienten mit HbA1c-Werten unter 6,5 % waren 66,7 % Responder und 33,3 % Non-

Responder. Unter den Patienten mit HbA1c-Werten ab 6,5 % waren 35,7 % Responder und 64,3 % Non-Responder.

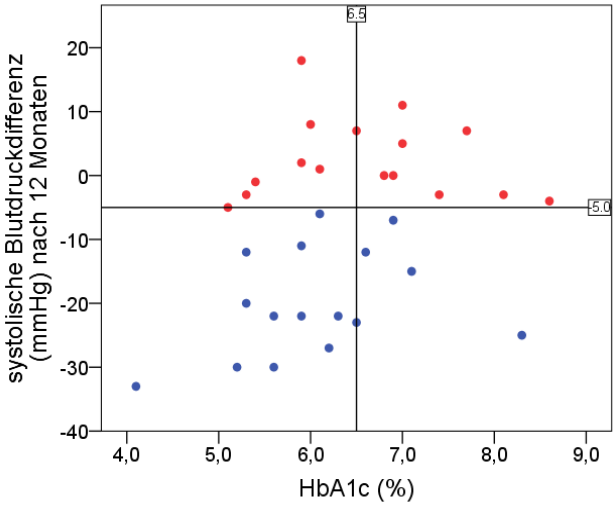


Abbildung 12: HbA1c Ausgangswerte der Responder (blau, unter horizontaler Linie) und Non-Responder (rot, über horizontaler Linie).

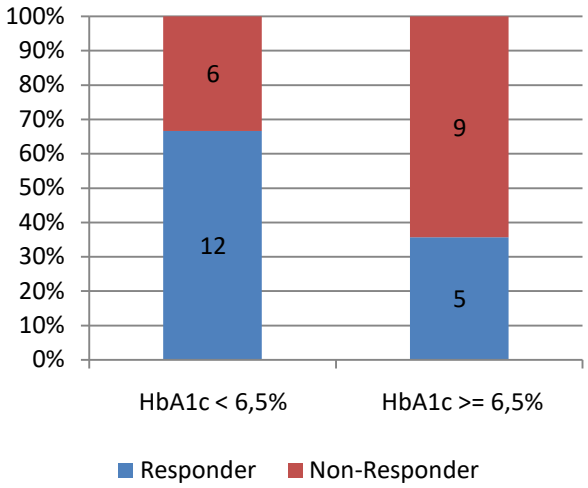


Abbildung 13: Prozentualer (vertikale Achse) und absoluter (Zahlen in Säulen) Anteil der Responder und Non-Responder an Probanden mit HbA1c Ausgangswerten unter (links) und ab (rechts) 6,5 %.

Die statistische Signifikanz dieses Zusammenhangs wurde anhand des Exakten Tests nach Fisher ermittelt. Der Test zeigt, dass keine Abhängigkeit (p = 0,153) zwischen den Variablen „HbA1c < 6,5% ja/nein“ und „Responder ja/nein“ vorliegt. Zusammenfassend kann der Analyse der HbA1c-Daten entnommen werden, dass Responder signifikant niedrigere HbA1c-Ausgangswerte als Non-Responder haben. Die Höhe des HbA1c-Werts korreliert positiv, signifikant und schwach mit der Höhe der Blutdruckdifferenz. Ob ein Patient Responder ist, hängt nicht signifikant davon ab, ob der HbA1c-Wert unter 6,5% liegt, ebenso wie bei Non-Respondern nicht signifikant wahrscheinlicher HbA1c-Werte ab 6,5% vorliegen.

Da hohe Nüchtern-Glucose- und hohe HbA1c-Werte bei Patienten mit DM2 vorkommen, wurde nachfolgend geprüft, ob allein das Vorliegen von DM2 eine unzureichende Blutdrucksenkung nach der RDN vorhersagen kann.

Circa 45,24 % (n = 19) aller eingeschlossenen Patienten waren vor der RDN mit DM2 diagnostiziert und entsprechend mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt. Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit p = 0,004, dass DM2 signifikant häufiger bei Non-Respondern als bei Respondern vorkam. Der Anteil an Respondern und Non-

Respondern unter den Patienten mit und ohne DM2 ist in Abbildung 14 graphisch dargestellt. Unter den Diabetikern waren 31,6 % Responder und 68,4 % Non-Responder. Von den Patienten ohne DM2 waren 77,3 % Responder und 22,7 % Non-Responder.

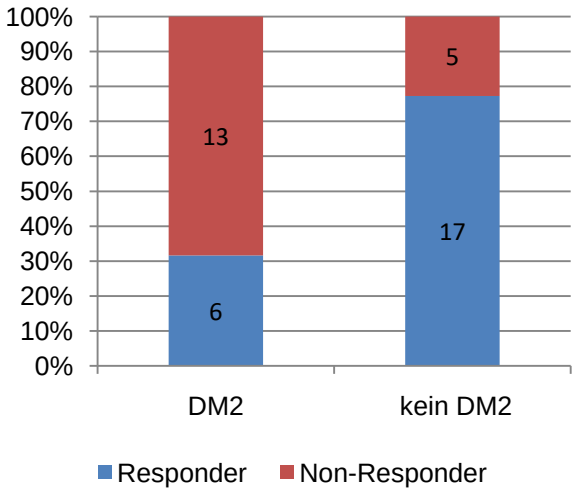


Abbildung 14: Prozentualer (vertikale Achse) und absoluter (Zahlen in Säulen) Anteil der Responder und Non-Responder an Probanden mit (links) und ohne (rechts) Diabetes mellitus Typ 2 (DM2).

Die statistische Signifikanz der Abhängigkeit der Variable „Responder ja/nein“ von der Variable „DM2 ja/nein“ wurde anhand des Exakten Tests nach Fisher analysiert. Die beiden Variablen sind signifikant voneinander abhängig ($p = 0{,}005$).

In einem weiteren Schritt wurde analysiert, ob DM2 ein eigenständiger Faktor ist, der möglicherweise den Erfolg der RDN mindert, oder ob der Erfolg der RDN bei Diabetikern von der Höhe der Nüchtern-Glucose-Werte oder der HbA1c-Werte abhängt. Zunächst wurde ermittelt, dass die Diabetiker signifikant höhere Nüchtern-Glucose-Werte ($p=0{,}007$) und signifikant höhere HbA1c-Werte ($p < 0{,}001$) hatten, als die Nicht-Diabetiker. Ob Diabetiker abhängig von der Höhe der Nüchtern-Glucose-Werte Responder oder Non-Responder sind, konnte in der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden, da unter den Diabetikern mit vorliegenden Nüchtern-Glucose-Werten ($n = 11$) nur ein Responder und zehn Non-Responder waren, sodass mit diesen Zahlen kein repräsentatives Ergebnis erzielt worden wäre. Unter den Diabetikern unterschieden sich die HbA1c-Ausgangswerte der Responder ($n = 5$) und Non-

Responder (n = 11) nicht signifikant (p = 0,743). Hohe HbA1c-Werte kommen nur bei Diabetikern vor. Eine Analyse des gesamten Patientenkollektivs zeigte, dass mit einem Korrelationskoeffizient von 0,842 eine hohe, positive Korrelation zwischen der Höhe der HbA1c-Werte und der Höhe der Nüchtern-Glucose-Werte vorliegt. ($p < 0,001$) Die Diabetiker dieser retrospektiven Untersuchung wiesen also hohe Nüchtern-Glucose-Werte auf.

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse sind übersichtshalber in Tabelle 10 zusammengefasst.

Liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangs-Laborwerten der Responder und Non-Responder vor?			
	Nein:	Ja: Ausgangswert der…	
Laborparameter	Keine Differenz	Resp.< Non-Resp.	Resp.>Non-Resp.
Nierenstoffwechsel			
• Kretinin	+		
• Kreatinin-Clearance	+		
• eGFR	+		
• Proteinurie	+		
• α_1- Mikroglobulin		+	
• Kalium	+		
• Natrium	+		
RAAS			
• Renin	+		
• Aldosteron	+		
Fettstoffwechsel			
• HDL	+		
• LDL	+		
• Triacylglyceride	+		
• Gesamtcholesterin	+		
Mineralstoffwechsel			
• Calcium	+		
• Phosphat	+		
• Calcitriol	+		
• Calcidiol	+		
• Parathormon	+		
Glucose-Stoffwechsel			
• Nüchtern-Glucose		(+)	
• HbA1c		+	
• Glucose-Teststreifen	+		

Tabelle 12: Ergebnisse des Vergleichs aller Laborparameter-Ausgangswerte zwischen den beiden Gruppen. Resp. = Responder; Non-Resp. = Non-Responder. (+) = starke Tendenz, $p < 0{,}06$.

3.4. Ergebnisse der Analyse des Einflusses der RDN auf andere Körpersysteme: Zweite Fragestellung

Mit dem Wilcoxon-Tests wurde für die Gruppen einzeln ermittelt, ob es eine signifikante Änderung der Laborparameter zwölf Monate nach der RDN gab. Ist $p \leq 0{,}05$, gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen dem Laborwert vor der RDN und zwölf Monate nach der RDN für die jeweilige Gruppe. Die Parameter werden wie bereits bei den Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests Körpersystemen zugeordnet, gruppiert ausgewertet und anschließend in Tabelle 18 zusammengefasst.

3.4.1. Veränderungen von Parametern der Nierenfunktion nach der RDN

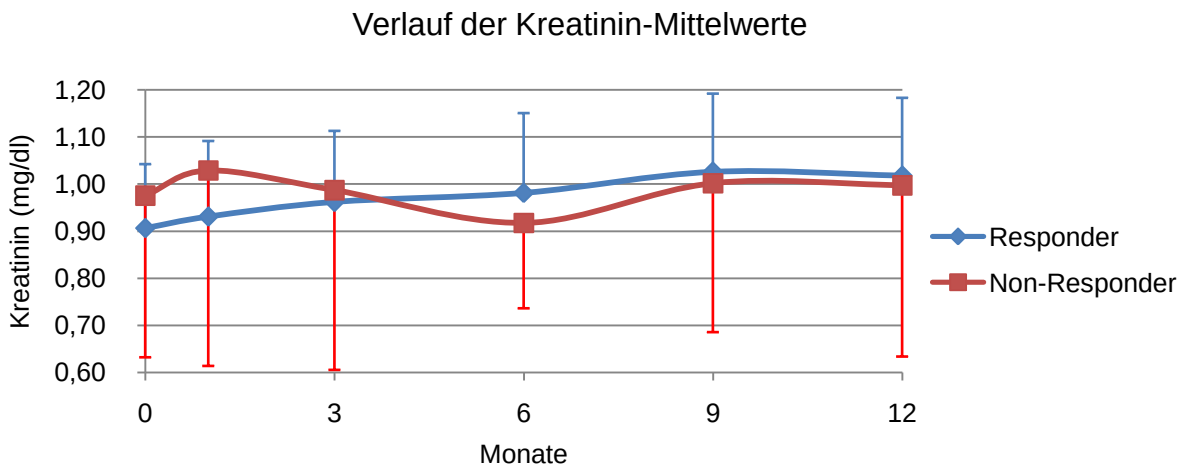
Die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für Nierenfunktionsparameter sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Parameter	Kreatinin	Kreatinin-Clearance	eGFR	Proteinurie	α_1-Mikroglobulin	Kalium	Natrium
Responder							
p-Wert	0,006	0,726	0,003	0,214	0,292	0,887	0,686
Anzahl	19	8	19	9	8	19	19
Non-Responder							
p-Wert	0,981	0,917	0,589	0,463	0,345	0,052	0,404
Anzahl	17	6	15	6	5	13	13

Tabelle 13: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter der Nierenfunktion vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr.

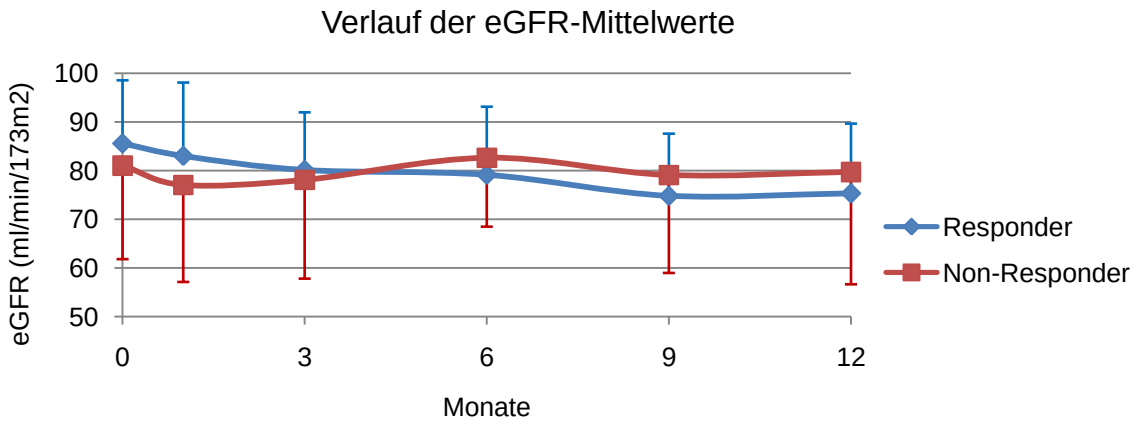
Der Kreatinin-Wert der Responder hat sich zwölf Monate nach der RDN von im Mittel 0,91 mg/dl auf 1,02 mg/dl signifikant erhöht ($p = 0{,}006$), während sich das Kreatinin der Kontrollgruppe nicht signifikant änderte. Der Verlauf der Kreatinin-Mittelwerte ist in Abbildung 15 dargestellt. Die eGFR der Responder sank nach zwölf Monaten signifikant

(p = 0,003) von im Mittel 86 ml/min/173m² auf 76 ml/min/173m². In der Kontrollgruppe war keine signifikante Änderung der eGFR zu verzeichnen. Abbildung 16 zeigt den Verlauf der eGFR-Mittelwerte.



Anzahl						
Responder	19	19	19	17	18	19
Non-Responder	17	15	16	15	14	17

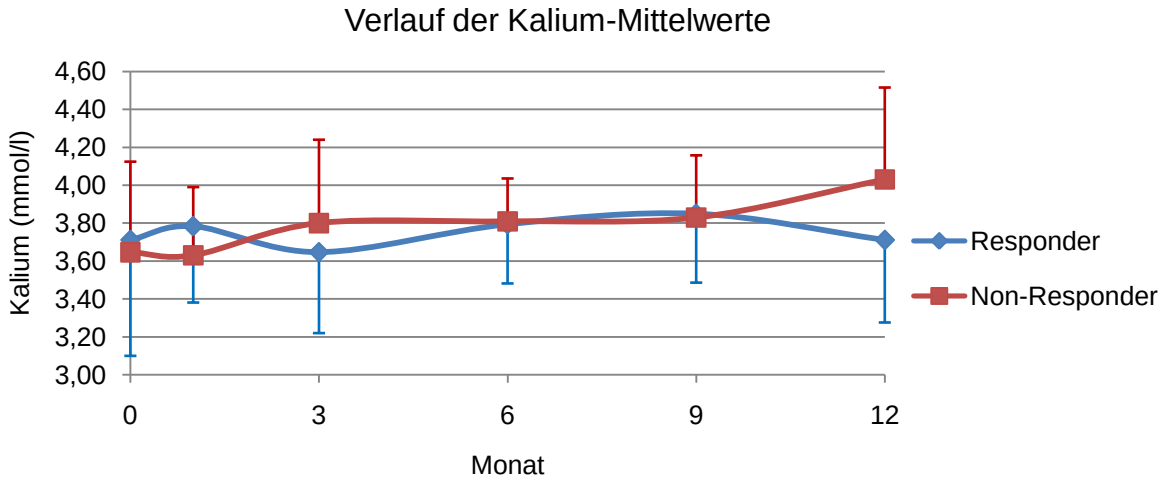
Abbildung 15: Verlauf der Kreatinin-Mittelwerte der Responder und Non-Responder. Die Standardabweichung ist übersichtshalber für die Responder nach oben und für die Non-Responder nach unten eingezeichnet.



Anzahl						
Responder	17	18	18	16	17	18
Non-Responder	15	14	13	13	12	15

Abbildung 16: Verlauf der eGFR-Mittelwerte. Die Standardabweichung der Responder ist nach oben, die der Non-Responder nach unten eingezeichnet.

Die Analyse ergab weiterhin, dass die Kalium-Werte der Non-Responder ein Jahr nach der RDN tendenziell gestiegen waren (p = 0,052). Der Verlauf der Kalium-Mittelwerte ist in Abbildung 17 dargestellt.



Anzahl						
Responder	19	18	19	16	18	19
Non-Responder	13	10	12	11	10	13

Abbildung 17: Verlauf der Kalium-Mittelwerte. Standardabweichung der Responder nach unten, der Non-Responder nach oben eingezeichnet.

Die Parameter Kreatinin-Clearance, Proteinurie, α_1-Mikroglobulin sowie Natrium änderten sich bei beiden Gruppen nicht signifikant.

3.4.2. Veränderungen von Parametern des RAAS nach der RDN

Der Renin-Wert änderte sich zwölf Monate nach der RDN sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern nicht signifikant. Die Testergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Parameter	Renin	Aldosteron
Responder		
p-Wert	0,679	0,532
Anzahl	16	15
Non-Responder		
p-Wert	0,563	0,625
Anzahl	11	11

Tabelle 14: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des RAAS vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr.

3.4.3. Veränderungen von Parametern des Fettstoffwechsels nach der RDN

Die Parameter des Fettstoffwechsels haben sich, wie in Tabelle 15 dargestellt ist, bei beiden Gruppen zwölf Monate nach der RDN nicht signifikant geändert.

Parameter	HDL	LDL	Triacylglyceride	Gesamt-Cholesterin
Responder				
p-Wert	0,574	0,110	0,889	0,161
Anzahl	8	9	8	9
Non-Responder				
p-Wert	0,232	0,091	0,528	0,593
Anzahl	8	7	6	4

Tabelle 15: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des Fettstoffwechsels vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr.

3.4.4. Veränderungen von Parametern des Mineralstoffwechsels nach der RDN

Die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests hinsichtlich der Parameter des Mineralstoffwechsels sind in Tabelle 16 dargestellt.

Parameter	Calcium	Phosphat	Calcitriol	Calcidiol	Parathormon
Responder					
p-Wert	0,007	0,423	0,197	0,209	0,075
Anzahl	16	11	14	12	13
Non-Responder					
p-Wert	0,008	0,207	0,037	0,445	0,530
Anzahl	12	7	12	10	13

Tabelle 16: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des Mineralstoffwechsels vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr.

Der Calcium-Mittelwert der Responder ist signifikant von 2,32 mmol/l vor der RDN auf 2,42 mmol/l zwölf Monate nach der RDN gestiegen (p = 0,007), der Mittelwert der Non-Responder von 2,29 mmol/l auf 2,39 mmol/l (p = 0,008). Der signifikante Abfall des Calcitriols der Non-Responder erfolgte von einem Mittelwert von 107 pg/ml vor der RDN zu einem Mittelwert von 77 pg/ml zwölf Monate nach der RDN (p = 0,037). Die Werte von Phosphat, Calcidiol und Parathormon haben sich bei beiden Gruppen nach zwölf Monaten nicht signifikant geändert.

3.4.5. Veränderungen von Parametern des Glucose-Stoffwechsels nach der RDN

Die in Tabelle 17 dargestellten Testergebnisse zeigen, dass weder bei den Respondern noch bei den Non-Respondern signifikante Veränderungen der Parameter des Glucose-Stoffwechsels zwölf Monate nach der RDN zu finden waren.

Parameter	Nüchtern-Glucose	HbA1c	Glucose-Teststreifen
Responder			
p-Wert	0,400	0,113	0,180
Anzahl	6	15	16
Non-Responder			
p-Wert	0,484	0,660	1,000
Anzahl	8	14	17

Tabelle 17: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des Glucose-Stoffwechsels vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr.

Übersichtshalber werden die in diesem Kapitel aufgezeigten Änderungen der Laborparameter in Tabelle 18 dargestellt.

Änderung von Laborparametern der Responder oder Non-Responder zwölf Monate nach der RDN		
Laborparameter	Responder	Non-Responder
Nierenstoffwechsel		
• Kretinin	↑	-
• Kreatinin-Clearance	-	-
• eGFR	↓	-
• Proteinurie	-	-
• α_1- Mikroglobulin	-	-
• Kalium	-	(↑)
• Natrium	-	-
RAAS		
• Renin	-	-
• Aldosteron	-	-
Fettstoffwechsel		
• HDL	-	-
• LDL	-	-
• Triacylglyceride	-	-
• Gesamtcholesterin	-	-
Mineralstoffwechsel		
• Calcium	↑	↑
• Phosphat	-	-
• Calcitriol	-	↓
• Calcidiol	-	-
• Parathormon	-	-
Glucose-Stoffwechsel		
• Nüchtern-Glucose	-	-
• HbA1c	-	-
• Glucose-Teststreifen	-	-

Tabelle 18: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr.

Legende: ↑ : Parameter ist signifikant gestiegen; ↓ : Parameter ist signifikant gesunken; (↓) : starke Tendenz mit $p < 0{,}06$.

4. Diskussion

Als potentiell prädiktive Faktoren, die einen Misserfolg der RDN im Voraus vermuten lassen können, wurden in dieser Arbeit moderat erhöhte Blutdruckwerte, hohe α_1-Mikroglobulin-Werte, hohe HbA1c-Werte, hohe Nüchtern-Glucose-Werte sowie das Vorliegen der Diagnose DM2 identifiziert. Dass der Erfolg der RDN beim Vorliegen sehr hoher Blutdruckwerte wahrscheinlicher ist, wurde bereits in der Arbeit von Rohla et al. mit 79 Patienten ermittelt. Responder der genannten Studie waren wie in der vorliegenden Arbeit definiert durch eine systolische Blutdrucksenkung um mindestens 5 mmHg im Mittel der ABDM. Es wurde allerdings die Blutdruckänderung nach sechs Monaten und nicht einem Jahr herangezogen [42]. In der Symplicity HTN-3 Studie konnte ein systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg als Vorhersagewert für eine erfolgreiche Reduktion des systolischen Praxisblutdrucks sechs Monate nach der RDN identifiziert werden [43]. Auch Mahfoud et al. beobachteten in ihrer Studie die größten Blutdrucksenkungen bei Ausgangs-Blutdruckwerten > 175 mmHg ($p < 0{,}001$) [50]. Diese Studien stützen somit die Ergebnisse, dass hohe Blutdruckwerte positiv prädiktive Faktoren für den Erfolg der RDN sind. Allerdings beobachteten Ott et al. signifikante Blutdrucksenkungen bei Patienten mit moderater therapieresistenter Hypertonie. Eine signifikante Blutdrucksenkung konnte sowohl in der Praxisblutdruckmessung als auch in der ABDM erzielt werden. Von den 54 eingeschlossenen Patienten erhielten 36 nach sechs Monaten neben der Praxis-Blutdruckmessung auch eine ABDM. Das Patientenkollektiv unterschiedet sich von dem der vorliegenden Arbeit insofern, als dass Patienten mit Praxisblutdruckwerten über 160/100 mmHg ausgeschlossen wurden. Zudem wurden die Patientendaten in ihrer Gesamtheit ausgewertet, während die Patienten in der vorliegenden Arbeit in Responder und Non-Responder aufgeteilt wurden. Die Arbeit von Ott et al. analysierte den Erfolg der Blutdrucksenkung nach der RDN bei Patienten mit moderat therapieresistenter Hypertonie, verglich aber nicht mit Patienten mit höheren Blutdruckwerten [60].

Hinsichtlich der Nierenfunktionsparameter zeigte sich in dieser Arbeit, dass bei Respondern niedrigere α_1-Mikroglobulin-Ausgangswerte vorlagen, als bei Non-Respondern. Aufgrund der geringen Fallzahl war es nicht möglich, einen exakten Grenzwert zu identifizierten, die Tendenz wurde jedoch statistisch nachgewiesen.

α_1-Mikroglobulin-Werte sind bei Nierenfunktionsstörungen wie Tubulopathien, Glomerulopathien mit interstitieller Mitbeteiligung sowie bei nephrotischer glomerulärer Proteinurie aufgrund einer Überlastung der Rückresorptionskapazität erhöht [61]. Die ausgewerteten Daten weisen also darauf hin, dass das Vorliegen einer gestörten tubulären Resorptionsfunktion mit einem Misserfolg der RDN einher geht. Eine tubuläre Resorptionsfunktionsstörung mit erhöhten α_1-Mikroglobulin-Werten stellt eine beginnende Nierenschädigung dar, die noch nicht mit verschlechterten eGFR- und Kreatinin-Werten einhergehen muss. Von Zusammenhängen zwischen dem Laborwert α_1-Mikroglobulin und der RDN wurde bisher nicht berichtet. Erhöhte α_1-Mikroglobulin-Werte werden mit Diabetes assoziiert [62]. α_1-Mikroglobulin-Werte über 17 mg/l lagen in dieser Arbeit nur bei Non-Respondern vor. Bei beiden Non-Respondern mit α_1-Mikroglobulin-Werten > 17 mg/l ist ein medikamentenpflichtiger DM2 diagnostiziert und die Nüchtern-Glucose-Werte zum Zeitpunkt Null lagen über 140 mg/dl. Da in dieser Arbeit also die höchsten α_1-Mikroglobulin-Werte bei Patienten mit hohen Nüchtern-Glucose-Werten und Diabetes auftraten, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob bei diesen Patienten die hohen α_1-Mikroglobulin-Werte oder die Nüchtern-Glucose-Werte und das Vorliegen von Diabetes, wie im Anschluss diskutiert, den Misserfolg der RDN bedingen. Um die Frage letztendlich zu beantworten, ob es eine Assoziation zwischen einer beginnenden Nierenschädigung mit erhöhten α_1-Mikroglobulin-Werten und einem Misserfolg der RDN gibt, müsste das Ergebnis der RDN bei Patienten mit hohen α_1-Mikroglobulin-Werten, normalen Nüchtern-Glucose-Werten und ohne Diabetes ausgewertet werden. Diese Kombination liegt in den retrospektiv ausgewerteten Daten nicht vor.

Weiterhin wurden Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte unter 140 mg/dl, niedrige HbA1c-Ausgangswerte und das Fehlen der Diagnose DM2 als positiv prädiktive Faktoren identifiziert, die einen Erfolg der RDN im Voraus vermuten lassen können. Die Höhe der HbA1c-Ausgangswerte korreliert sowohl mit der Höhe der Blutdruckdifferenzwerte nach einem Jahr, als auch mit der Höhe der Nüchtern-Glucose-Werte positiv. Die Korrelation der HbA1c-Werte mit den Nüchtern-Glucose-Werten bedeutet, dass bei den Diabetikern in dieser Studie hohe Nüchtern-Glucose-Werte vorlagen. Dieses Ergebnis wird in dem Vergleich der Nüchtern-Glucose-Werte der Diabetiker und nicht Diabetiker bestätigt. Daher kann die Analyse dieses Datensatzes keine Aussage darüber treffen, ob Patienten mit gut eingestelltem DM2, also mit etwas höherem HbA1c- aber mit

niedrigen Nüchtern-Glucose-Werten, möglicherweise dennoch von der RDN profitieren. Spekulativ könnte der Erfolg also möglicherweise nicht von der Diagnose DM2, sondern davon, wie gut der DM2 eingestellt ist, abhängig sein. Der Einfluss der Parameter des Glucose-Stoffwechsels auf den Erfolg der RDN wurde in bisherigen Studien nur anhand der Diagnose DM2, aber nicht anhand der Nüchtern-Glucose- und HbA1c-Werte untersucht. In der Symplicity HTN-3 Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Erfolg der RDN bei Patienten mit und ohne DM2, und in beiden Gruppen konnte der Blutdruck nicht signifikant gesenkt werden. Insgesamt ist das Ergebnis dieser 535 Patienten umfassenden Studie, dass die RDN im Vergleich zur Scheinprozedur keinen größeren Nutzen hat. Die denervierten Patienten wurden bei der Analyse nicht in die Subgruppen „Responder“ und „Non-Responder“ unterteilt [34]. Aufgrund der hohen Diskrepanz zwischen dem Vorgehen und der Probandenzahl der Symplicity HTN-3 Studie und der vorliegenden Arbeit bleibt die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse begrenzt. Auch in der Arbeit von Mahfoud et al. war die Wirksamkeit der RDN unabhängig von DM2. Die Studie umfasste 346 Patienten und verglich primär die Wirksamkeit der RDN bei Patienten mit echter und scheinbar therapieresistenter Hypertonie [36]. Rohla et al. verglichen, ebenfalls mit der Frage nach prädiktiven Faktoren, Responder und Non-Responder, definiert durch eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 5 mmHg in der ABDM nach sechs Monaten. In der Studie mit 186 Patienten war der Anteil an Diabetikern in beiden Gruppen gleich [42]. Eine Differenzierung zwischen gut und nicht gut eingestellten Diabetikern wurde in den genannten Studien nicht vorgenommen. Unter der auf diesen drei Studien beruhenden Annahme, dass die Diagnose DM2 keinen Einfluss auf die RDN nimmt, wird die Vermutung gestützt, dass die Diabetiker der vorliegenden Arbeit nicht aufgrund der Diagnose DM2, sondern aufgrund der hohen Nüchtern-Glucose-Werte Non-Responder waren. Diese Überlegung bleibt letztendlich unbeantwortet und es liegt an nachfolgenden Studien, die Abhängigkeit des Erfolgs der RDN bei Diabetikern von den Nüchtern-Glucose-Werten zu analysieren.

Die Datenauswertung hinsichtlich der Frage, welchen Einfluss die RDN auf andere Körpersysteme hat, zeigte bei den Respondern Veränderungen der Nierenfunktionsparameter nach einem Jahr. Die Kreatinin-Werte der Responder waren ein Jahr nach der RDN gestiegen und die eGFR war signifikant gesunken. Bei den Non-Respondern haben sich beide Werte nicht signifikant geändert. Die Kreatinin-

Mittelwerte waren dabei stets im Normbereich, während die eGFR-Werte im Mittel von 86 auf 75 ml/min/173m² gesunken sind. Einen Anstieg des Kreatinins und einen Abfall der eGFR konnten auch Krum et al. feststellen [32]. Die Symplicity HTN-2 Studie hingegen verzeichnete sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten keine signifikanten Änderungen der GFR und der Kreatinin-Werte in der Denervations- und in der Kontrollgruppe. Die Studie unfasste 104 Patienten verschiedener Zentren, die 1:1 der Denervations- oder Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Diese Verteilung war hinsichtlich der Nierenfunktionsparameter nicht einheitlich, da in der Denervationsgruppe vor der RDN niedrigere eGFR-Werte und höhere Kreatinin-Werte vorlagen, als in der Kontrollgruppe [63]. Mahfoud et al. analysierten den Einfluss der RDN auf die Nierenfunktion bei 88 Patienten; 12 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Nach sechs Monaten zeigte sich weder bei der GFR, gemessen an der Cystatin C Ausscheidung, eine Veränderung, noch gab es eine Verdoppelung des Serum Kreatinins. Mit einem gesunkenen Resistenzindex und weniger Albuminurien schließt die Arbeit auf eine nephroprotektive Wirkung der RDN, ohne dass die Nierenfunktion beeinträchtigt wird [50]. In der Prague-15 Studie mit 106 Patienten änderten sich die Kreatinin-Werte sechs Monate nach der RDN nicht, in der rein medikamentös behandelten Kontrollgruppe stieg das Kreatinin hingegen signifikant an [64]. Neben einem andersartigen Studienaufbau und höheren Probandenzahlen unterscheidet sich ein weiteres Ergebnis der drei zuletzt genannten Studien, die keine Veränderungen der GFR und des Kreatinin nach der RDN beobachteten, mit der vorliegenden Arbeit: In der Symplicity HTN-2 Studie, der Studie von Mahfoud und der Prague-15 Studie lag der erzielte systolische Blutdruck nach der RDN im Mittel zwischen 150 und 152 mmHg. In der vorliegenden Arbeit lag der systolische Blutdruck der Responder nach einem Jahr bei 136 ± 14 mmHg. Eine mögliche Erklärung der Ergebnisse ist, dass der erzielte, deutlich niedrigere systolische Blutdruck der Responder dieser Studie dazu führte, dass auch der Filtrationsdruck gesunken ist und somit die GFR abgenommen hat. Über den gleichen Mechanismus könnte auch die Kreatinin-Ausscheidung gesunken und somit die Kreatinin-Serumkonzentration gestiegen sein. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass bei den Non-Respondern, deren systolische Blutdruckwerte nach einem Jahr bei 149 ± 11 mmHg lagen, keine Veränderung der eGFR und des Kreatinin verzeichnet wurde. Dass die Non-Responder eine RDN erhalten haben und dennoch nicht diese Veränderungen aufzeigten, spricht ebenfalls dafür, dass nicht das Verfahren der RDN, sondern die Blutdrucksenkung für die veränderten Nierenfunktionsparameter

der Responder sprechen. Anzumerken ist, dass die eGFR in dieser Studie mit der MDRD-Formel berechnet wurde. Die mit der MDRD-Formel berechnete eGFR ist gerade bei Patienten ohne CNV weniger exakt; insbesondere Ergebnisse unter 90 ml/min/173m² weichen zwischen - 29 und 3,3 ml/min/173m² von der direkten Messung ab. Liegen die mit der MDRD-Formel berechneten Werte der eGFR allerdings unter 60 ml/min/173m², liegt ein erhöhtes Risiko für CNV vor [65]. Die Mittelwerte der eGFR dieser Studie liegen unter 90 und über 60 ml/min/173m², womit also nicht auf eine Einschränkung der Nierenfunktion geschlossen werden kann, was auch von der Kreatinin-Clearance, die im Mittel zu allen Zeitpunkten > 90 ml/min war, untermauert wird. Die eGFR gibt also tendenziell zu niedrige Werte an. Zudem ist die Aussagekraft der eGFR mangels Exaktheit eingeschränkt. Wenn man daher also von einer normalen Nierenfunktion sowohl vor als auch nach der RDN ausgeht, ist die Absenkung der eGFR wie oben beschrieben möglicherweise auf den gesunkenen Blutdruck zurückzuführen und dementsprechend kein Indikator für eine Schädigung, sondern für einen Schutz der Niere. Somit zeigt sich das Verfahren zumindest innerhalb des beobachteten Zeitraums erneut nicht nur als nicht nierenschadend, sondern auch die potentiell nephroprotektive Wirkung der Blutdrucksenkung mittels RDN wird bestätigt. Ergebnisse nach mehrjährigem Follow-up werden zeigen, ob dieser Effekt langfristig erhalten bleibt.

Im Unterschied zu bisheriger Literatur wurde in der vorliegenden Arbeit keine Veränderung der Parameter des Glucose-Stoffwechsels nach der RDN beobachtet: Die Nüchtern-Glucose- und HbA1c-Werte sowie die Ergebnisse der Glucose-Teststreifen haben sich nach zwölf Monaten weder bei den Respondern noch bei den Non-Respondern signifikant geändert. Resultate anderer Studien implizieren, dass die RDN eine Verbesserung des Glucose-Stoffwechsels nach sich zieht [54, 66]. In der Studie von Mahfoud et al. waren drei Monate nach der RDN die Nüchtern-Glucose-Werte, die durchschnittlichen Glucose-Werte sowie die Insulin- und C-Peptid-Spiegel signifikant gesunken. Eine Änderung den HbA1c betreffend konnte allerdings nicht festgestellt werden [53]. Schlaich et al. beschrieben ein Absinken der Nüchtern-Glucose-Werte sowie eine Besserung der Glucose-Sensitivität drei Monate nach der RDN bei Patientinnen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom [67] und stützen damit die Vermutung, dass die RDN sich positiv auf den Glucose-Stoffwechsel bei Patienten mit gestörter Glucose-Toleranz auswirkt. Eine andere Studie vermerkte sechs Monate nach der RDN niedrigere Glucose-Werte zwei Stunden nach oralem Glucose-Toleranztest und

niedrigere HbA1c-Werte bei Patienten mit TRH und Schlafapnoe-Syndrom, ohne Änderungen der Nüchtern-Glucose-Werte [68]. Die Ergebnisse dieser drei Studien sind durch die kleine Probandenzahl und fehlende Verblindung geschwächt. Zudem konnte bisher nur die Schlafapnoe-Studie mit 10 Patienten ein Absinken des HbA1c-Werts nach der RDN verzeichnen. Die Aussagekraft der Nüchtern-Glucose-Werte ist insofern eingeschränkt, als dass der Glucosespiegel großen intra- und interindividuellen Schwankungen unterliegt und unter dem Einfluss von physischem und psychischem Stress sowie akuter Erkrankung steht. Zudem unterscheiden sich die Nüchtern-Glucose-Werte in Vene, Kapillare und Arterie sowie zwischen Plasma und Serum. Nüchtern-Glucose-Werte geben also nur einen einzelnen Zeitpunkt wieder, unterliegen vielen Schwankungen und müssen zur Vergleichbarkeit einheitlich gemessen werden. HbA1c-Werte hingegen reflektieren einen Zeitraum von in etwa acht Wochen und sind damit vor akuten Einflüssen geschützt. Außerdem werden HbA1c-Werte nur bei Erkrankungen der Erythrozyten wie beispielsweise veränderter Erythrozyten-lebensdauer oder Hämoglobinopathien verfälscht [69]. Dementsprechend ist die Aussage, der Glucose-Metabolismus würde sich nach der RDN bessern, anhand der Ergebnisse der genannten Studien nur eingeschränkt zu treffen. Mehr noch stützt das Ausbleiben eines Absinkens des HbA1c in den meisten Studien die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Weiterführend ergab die Datenanalyse Veränderungen einiger Parameter bei den Non-Respondern. Die systolischen Blutdruckwerte der Non-Responder sind nach einem Jahr von einem Mittelwert von 146 mmHg auf 149 mmHg signifikant gestiegen. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Rohla et al. nach sechs Monaten beobachtet, allerdings sanken die Werte nach weiteren sechs Monaten zurück auf die Ausgangswerte ab [42]. In nur wenigen Studien werden die Non-Responder getrennt von den Respondern untersucht, sodass bisher kaum Aussagen zur Entwicklung des Blutdrucks der Non-Responder vorliegen und hier Forschungsbedarf besteht.

Weiterhin sind die Kalium-Werte der Non-Responder zwölf Monate nach der RDN tendenziell ($p = 0{,}052$) gestiegen. Die Kalium-Werte der Non-Responder stiegen von im Mittel 3,65 mmol/l auf 4,03 mmol/l und zu beiden Zeitpunkten lagen alle Werte im Normbereich (3,4-5,2 mmol/l [70]). Bisherige Studien berichteten von keinen signifikanten Änderungen der Elektrolyt-Werte [29, 32, 50]. Die Analyse der den Kalium Haushalt beeinflussenden Medikamente zeigte, dass zwölf Monate nach der RDN ein kleinerer Anteil an Respondern und Non-Respondern Kalium steigernde Medikamente

einnahm, als vor der RDN. Das Verhältnis der verordneten Kalium-steigernden und Kalium-senkenden Diuretika änderte sich mit 5% bei den Respondern und 3% bei den Non-Respondern nicht maßgeblich, sodass die antihypertensiven Medikamente hier nicht für die Kalium-Wert-Steigerung verantwortlich sind. Anzumerken ist, dass ausschließlich die antihypertensiven Medikamente ausgewertet wurden und die Einnahme anderer Kalium-beeinflussender Medikamente wie Heparin, Lithium oder Calcineurin-Inhibitoren [71] nicht erfasst wurde. Da dieses Ergebnis nicht mit bisherigen Studien konform ist, werden nachfolgend spekulativ Mechanismen erwähnt, die dieser Kalium-Wert-Steigerung zugrunde liegen könnten. Eine mögliche Erklärung für die gestiegenen Kalium-Werte könnte der hohe Anteil an Diabetikern und hohen Nüchtern-Glucose-Werten unter den Non-Respondern sein, da Hyperglykämien zu einer Erhöhung des Kaliums führen können [71]. Gesteigerte Kalium-Werte kommen ebenfalls im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz vor [72], welche wiederum durch eine aHTN verursacht sein kann [73]. Die gestiegenen Kalium-Werte der Non-Responder könnten also eine Schädigung der Niere widerspiegeln, die durch eine jahrelange hypertensive Erkrankung bedingt ist. Auch wenn die Werte momentan im Normbereich sind, so liegt dennoch eine chronische Belastung der Niere vor, die sich kontinuierlich zu einer Niereninsuffizienz entwickeln kann. Ob die Erhöhung der Kalium-Werte unter den Non-Respondern durch Medikamente, Hyperglykämien oder eine chronisch hypertensive Nierenschädigung bedingt ist und darauf hindeutet, dass die RDN bei den Respondern eben davor schützt, bleibt letztendlich nicht eindeutig beantwortet.

Den Mineralstoffwechsel betreffend ergab die Datenauswertung, dass die Calcium-Werte beider Gruppen gestiegen und die Calcitriol-Werte der Non-Responder gesunken waren. Cacidiol, PTH und Phosphat haben sich in beiden Gruppen nicht signifikant geändert. Die Calcium-Werte stiegen bei beiden Gruppen um im Mittel 0,1 mmol/l und waren bei allen Patienten zu jedem Zeitpunkt normwertig mit Werten zwischen 2,15 mmol/l und 2,65 mmol/l [74]. In bisherigen Studien wurden ebenfalls keine Abweichungen der Elektrolyte von den jeweiligen Normwerten beobachtet [29, 32, 50]. Krum et al. analysierten Veränderungen auch innerhalb der Normwerte, konnten dabei allerdings keine signifikanten Änderungen nachweisen [32]. Die Evaluation der Calcium-beeinflussenden Diuretika in dieser Arbeit konnte die Calcium-Steigerung nicht erklären, da es keine nennenswerte Änderung der Calcium-steigernden und -senkenden Diuretika gab. Über die Ursache dieser Veränderung wird nachfolgend in Anbetracht

der Pathophysiologie spekuliert: Da sich die PTH-Werte beider Gruppen nicht signifikant änderten, ist die Erhöhung der Calcium-Werte nicht durch eine Stimulation der Calcium-Freisetzung aus dem Knochen sowie vermehrter Calcium-Resorption aus der Niere und dem Darm durch PTH zu erklären. Calcitriol erhöht ebenfalls die Serumkonzentration von Calcium, sodass die gesunkenen Calcitriol-Werte der Non-Responder kontrovers den gestiegenen Calcium-Werten in dieser Gruppe gegenüber stehen. Weil die Synthese von Calcitriol durch PTH stimuliert wird, würden bei gesunkenen Calcitriol-Werten auch gesunkene PTH Spiegel erwartet werden, die in dieser Untersuchung allerdings nicht beobachtet wurden [75]. Die Änderungen sind also durch Calcium regulierende Hormone nicht zu erklären. Da in dieser Arbeit bei beiden Gruppen eine RDN durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung von der Wirkung der RDN auf den Blutdruck abhängt, könnte theoretisch die Calcium-Steigerung dennoch durch die RDN erfolgt sein. Während für die Blutdrucksenkung die Ablation der Nervenendigungen in der Tiefe notwendig ist [76], könnten Einflüsse auf den Calcium-Spiegel schon durch oberflächlichere Ablationen erfolgen, was die Steigerung des Calciums in beiden Gruppen erklären würde. Primär wird jedoch vermutet, dass die Calcium-Wert-Steigerung aufgrund der sehr geringen Änderung um 0,1 mmol/l und der Fülle der ausgewerteten Daten möglicherweise zufällig ist.

Veränderte Calcitriol-Werte werden in bisherigen Studien nicht erwähnt, sodass über das Absinken der Calcitriol-Werte der Non-Responder auch nur spekuliert werden kann. Der Zusammenhang zwischen Calcitriol und Blutdruck ist noch nicht endgültig geklärt. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass die Therapie mit Calcitriol eine Blutdrucksenkung nach sich zieht [77] und dass bei hypertensiven Patienten mit Vitamin-D-Mangel eine Substitution den Blutdruck senken kann [78]. Spekulativ könnte angenommen werden, dass die niedrigeren Calcitriol-Werte der Non-Responder also die hohen Blutdruckwerte unterhalten, wobei es keinerlei Evidenz dafür gibt, dass Calcitriol-Werte innerhalb des Normwerts tatsächliche Änderungen des Blutdrucks bewirken. Eine Erniedrigung des Calcitriols kann durch eine verminderte Aktivität der 1α-Hydroxylase im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz vorkommen [79]. Wie bereits beschrieben ist Hypertonie eine Ursache der chronischen Niereninsuffizienz. Entsprechend könnte das Absinken des Calcitriols eine Folge der voranschreitenden, hypertensiven Nierenschädigung bei den Non-Respondern sein, die wie oben beschrieben möglicherweise auch zum Anstieg der Kalium-Werte führte. Dies könnte den Schutz der Niere durch eine Blutdrucksenkung mittels einer RDN untermauern.

Letztendlich bleiben die Ursachen für die gestiegenen Calcium-Werte beider Gruppen und gesunkenen Calcitriol-Werte der Non-Responder nicht eindeutig geklärt, die Ergebnisse werden von keinen Studien gestützt und entsprechend bedarf es weiterer Forschung in diesem Bereich, um den Zusammenhang zwischen RDN und Calcium-Spiegel sowie Vitamin-D und Blutdruck klarer darzustellen und besser zu verstehen.

4.1. Limitationen und Ausblick

Ergänzend zu den bereits im vorherigen Diskussionsteil dargestellten Limitationen sollen im Folgenden weitere Einschränkungen dieser Arbeit aufgeführt werden. Die vorliegende Arbeit ist retrospektiv, klinisch, nicht randomisiert und nicht verblindet. Mit einer Randomisierung und Verblindung können eine bessere Repräsentativität und Vergleichbarkeit erzielt werden. Es wurden Patienten mit erfolgreicher Blutdrucksenkung zwölf Monate nach der RDN verglichen mit jenen, bei denen der Blutdruck nicht erfolgreich gesenkt werden konnte. Dieses Vorgehen eignete sich gut für die Identifikation von potentiell prädiktiven Faktoren, die den Erfolg der RDN im Voraus vermuten lassen können. Für die zweite Fragestellung, welche Veränderungen anderer Körpersysteme die RDN nach sich zieht, wäre eine weitere Vergleichsgruppe, die keine RDN erhalten hat, eine sinnvolle Ergänzung. Da in dieser retrospektiven Untersuchung beide Gruppen eine RDN erhalten haben, ist nicht auszuschließen, dass Veränderungen, die die RDN unabhängig von der Blutdrucksenkung bewirkten, unbemerkt blieben. Die Auswahl der für die RDN geeigneten Patienten kann von einer Stichprobenverzerrung beeinflusst sein. Neun Patienten aus dieser Untersuchung erfüllten die Kriterien der TRH nicht leitliniengerecht. Ob diese Patientenselektion das Ergebnis der RDN beeinflusst, ist unklar. Weiterhin erfasst diese Arbeit nicht, inwiefern die Patienten ihr Verhalten bezüglich Stress, Sport oder Ernährung innerhalb der Nachbeobachtungszeit verändert haben, sodass die Auswirkung dieser den Blutdruck beeinflussenden Faktoren in der vorliegenden Untersuchung nicht analysiert wird. Weiterhin wäre für die statistische Auswertung eine höhere Anzahl an Probanden repräsentativer. Insbesondere gilt dies für die nicht vollständig erfassten einzelnen Laborparameter, sodass dementsprechend für viele Parameter geringere Fallzahlen vorliegen. Die Analysen der Parameter schließen daher unterschiedliche Stichproben

ein, sodass auch die Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen erschwert ist. Verblindete und randomisierte Studien mit großen Fallzahlen sollten nachfolgend durchgeführt werden, um die vorliegenden Ergebnisse zu prüfen und somit die Patientenselektion zu verbessern und den individuelle Nutzen der RDN exakter ermitteln zu können.

5. Zusammenfassung

Die renale Denervation (RDN) ist ein invasives Verfahren zur Blutdrucksenkung bei therapieresistenter Hypertonie. Diese Arbeit hinterfragt, welche biochemischen Faktoren ein Ausbleiben der gewünschten Blutdruckreduktion bedingen, was etwa ein Drittel der behandelten Patienten betrifft. Des Weiteren wird anhand biochemischer Parameter analysiert, ob die RDN Veränderungen anderer Körpersysteme nach sich zieht.

Es wurde auf Daten von 42 zwischen 2010 und 2013 an der Charité denervierten Patienten zurückgegriffen, von denen ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen (ABDM), antihypertensive Medikamente und biochemische Parameter zur Darstellung der Nierenfunktion, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des Fett-, Mineral- und Glucose-Stoffwechsels über einen Zeitraum von einem Jahr nach der RDN erfasst und ausgewertet wurden. Das Patientenkollektiv wurde in Responder (n = 24) mit einer Senkung des systolischen Blutdrucks in der ABDM um im Mittel mindestens 5 mmHg nach einem Jahr und Non-Responder (n = 18), bei denen eine geringere Senkung, Stagnation oder Steigerung des Blutdrucks vorlag, eingeteilt. Die Identifizierung von potentiell prädiktiven Faktoren, die den Erfolg oder Misserfolg der RDN im Voraus vermuten lassen können, erfolgte durch den Vergleich der Ausgangswerte des Blutdrucks sowie der erhobenen Laborparameter zwischen den Respondern und Non-Respondern unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests. Veränderungen anderer Körpersysteme nach Durchführung der RDN wurden, für beide Gruppen getrennt, durch einen Vergleich der Parameter der Ausgangssituation mit den Werten nach einem Jahr mithilfe des Wilcoxon-Tests analysiert.

Die Auswertung zeigte signifikant höhere Blutdruck-Ausgangswerte bei den Respondern (im Mittel 155 ± 11mmHg) als bei den Non-Respondern auf (im Mittel 146 ± 9 mmHg systolisch: p = 0,009; diastolisch: p = 0,006). Weiterhin waren die α_1-Mikroglobulin-Ausgangswerte der Responder (im Mittel 7,73 mg/l) signifikant niedriger als die der Non-Responder (im Mittel 24,83 mg/dl; p = 0,015). Auch die HbA1c-Ausgangswerte der Responder (im Mittel 6,7 %) lagen signifikant unter den Werten der Non-Responder (im Mittel 7,0 %; p = 0,049). Gleiches trifft tendenziell auf die Nüchtern-Glucose-Werte zu (Mittel der Responder: 118 mg/dl; Non-Responder: 163 mg/dl; p =

0,057). Darüber hinaus wurden Nüchtern-Glucose-Werte ab 140 mg/dl signifikant mit einem Misserfolg und Werte unter 140 mg/dl mit einem Erfolg der RDN assoziiert ($p = 0,028$). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde nachfolgend die Häufigkeit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) unter den beiden Gruppen analysiert. Diabetiker waren signifikant häufiger Non-Responder (68,4 %) und Nicht-Diabetiker waren signifikant häufiger Responder (77,3 %; $p = 0,005$). Eine weiterführende Analyse der Parameter des Glucose-Stoffwechsels zeigte eine hohe, positive Korrelation zwischen der Höhe der HbA1c-Ausgangswerte und den Nüchtern-Glucose-Ausgangswerten ($p < 0,001$; Korrelationskoeffizient = 0,842).
Ein Jahr nach Durchführung der RDN sind die Kreatinin-Werte der Responder signifikant angestiegen (im Mittel von 0,91 mg/dl auf 1,02 mg/dl; $p = 0,006$), während die eGFR (nach MDRD-Formel) signifikant gesunken ist (von im Mittel 86 ml/min/173m² auf 76 ml/min/173m²; $p = 0,003$).

Die Ergebnisse dieser Arbeit implizieren, dass die RDN beim Vorliegen sehr hoher Blutdruckwerte erfolgreicher ist als bei moderat erhöhten Blutdruckwerten. Des Weiteren liegt eine Assoziation zwischen erhöhten α_1-Mikroglobulin-Werten, also einer gestörten tubulären Resorptionsfunktion, und einem Misserfolg der RDN vor. Ein Nüchtern-Glucose-Wert unter 140 mg/dl wurde als positiv prädiktiv für den Erfolg einer RDN identifiziert. Ebenso wie ein Wert ab 140 mg/dl einen negativ prädiktiven Faktor darstellt. Weil in der Literatur von keinem Zusammenhang zwischen dem Erfolg der RDN und der Diagnose DM2 berichtet ist und in dieser Arbeit eine hohe Korrelation zwischen HbA1c- und Nüchtern-Glucose-Werten besteht, wird das Vorliegen höherer HbA1c-Werte unter den Non-Respondern nicht als Einflussfaktor auf den Erfolg der RDN gewertet. Viel mehr scheint die Höhe der Nüchtern-Glucose-Werte für die RDN wesentlich zu sein, sodass möglicherweise gut eingestellte Diabetiker ebenso wie Nicht-Diabetiker von der RDN profitieren. Der Anstieg der Kreatinin-Werte sowie der Abfall der eGFR bei den Respondern nach einem Jahr ist am ehesten mit einem gesunkenen Filtrationsdruck aufgrund des deutlich gesunkenen Blutdrucks zu erklären (im Mittel 155/89 mmHg vor der RDN gegenüber 136/76 mmHg ein Jahr nach der RDN).

Die Aussagekraft der Arbeit ist durch fehlende Verblindung und Randomisierung, mögliche Stichprobenverzerrung sowie das Fehlen einer nicht denervierten

Kontrollgruppe eingeschränkt. In der retrospektiven Datenerhebung konnten nicht alle Parameter vollständig erfasst werden, sodass die Auswertungen der einzelnen Parameter unterschiedliche und verschieden große Stichproben einbeziehen.

Nichtsdestotrotz könnte das Ergebnis, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion und hohe Nüchtern-Glucose-Werte mit einem Misserfolg der RDN assoziiert sind, die Patientenselektion für die RDN deutlich verbessern. Um die Patientenselektion um diese Faktoren zu erweitern, müssen randomisierte, kontrollierte Studien mit repräsentativer Patientenzahl die Ergebnisse und insbesondere die Relevanz der Einstellung des Glucose-Spiegels bei Diabetikern überprüfen.

6. Literaturverzeichnis

1. Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D.E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, A.J. Manolis, P.M. Nilsson, L.M. Ruilope, R.E. Schmieder, P.A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad, J. Redon, A. Dominiczak, K. Narkiewicz, P.M. Nilsson, M. Burnier, M. Viigimaa, E. Ambrosioni, M. Caufield, A. Coca, M.H. Olsen, R.E. Schmieder, C. Tsioufis, P. van de Borne, J.L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J.J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A.W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M.F. Piepoli, P. Ponikowski, P.A. Sirnes, J.L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, D.L. Clement, A. Coca, T.C. Gillebert, M. Tendera, E.A. Rosei, E. Ambrosioni, S.D. Anker, J. Bauersachs, J.B. Hitij, M. Caulfield, M. De Buyzere, S. De Geest, G.A. Derumeaux, S. Erdine, C. Farsang, C. Funck-Brentano, V. Gerc, G. Germano, S. Gielen, H. Haller, A.W. Hoes, J. Jordan, T. Kahan, M. Komajda, D. Lovic, H. Mahrholdt, M.H. Olsen, J. Ostergren, G. Parati, J. Perk, J. Polonia, B.A. Popescu, Z. Reiner, L. Ryden, Y. Sirenko, A. Stanton, H. Struijker-Boudier, C. Tsioufis, P. van de Borne, C. Vlachopoulos, M. Volpe and D.A. Wood. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013. 34(28): p. 2159-219.
2. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Hochdruckliga. *Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie*. 2014 [cited 2016 November 3]; Available from: https://www.hochdruckliga.de/tl.../2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf.
3. Rapsomaniki, E., A. Timmis, J. George, M. Pujades-Rodriguez, A.D. Shah, S. Denaxas, I.R. White, M.J. Caulfield, J.E. Deanfield, L. Smeeth, B. Williams, A. Hingorani, and H. Hemingway. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014. 383(9932): p. 1899-911.
4. Lawes, C.M., S. Vander Hoorn, and A. Rodgers. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008. 371(9623): p. 1513-8.
5. Lim, S.S., T. Vos, A.D. Flaxman, G. Danaei, K. Shibuya, H. Adair-Rohani, M.A. AlMazroa, M. Amann, H.R. Anderson, K.G. Andrews, M. Aryee, C. Atkinson, L.J. Bacchus, A.N. Bahalim, K. Balakrishnan, J. Balmes, S. Barker-Collo, A. Baxter, M.L. Bell, J.D. Blore, F. Blyth, C. Bonner, G. Borges, R. Bourne, M. Boussinesq, M. Brauer, P. Brooks, N.G. Bruce, B. Brunekreef, C. Bryan-Hancock, C. Bucello, R. Buchbinder, F. Bull, R.T. Burnett, T.E. Byers, B. Calabria, J. Carapetis, E. Carnahan, Z. Chafe, F. Charlson, H. Chen, J.S. Chen, A.T.-A. Cheng, J.C. Child, A. Cohen, K.E. Colson, B.C. Cowie, S. Darby, S. Darling, A. Davis, L. Degenhardt, F. Dentener, D.C. Des Jarlais, K. Devries, M. Dherani, E.L. Ding, E.R. Dorsey, T. Driscoll, K. Edmond, S.E. Ali, R.E. Engell, P.J. Erwin, S. Fahimi, G. Falder, F. Farzadfar, A. Ferrari, M.M. Finucane, S. Flaxman, F.G.R. Fowkes, G. Freedman, M.K. Freeman, E. Gakidou, S. Ghosh, E. Giovannucci, G. Gmel, K. Graham, R. Grainger, B. Grant, D. Gunnell, H.R. Gutierrez, W. Hall, H.W. Hoek, A. Hogan, H.D. Hosgood Iii, D. Hoy, H. Hu, B.J. Hubbell, S.J. Hutchings,

S.E. Ibeanusi, G.L. Jacklyn, R. Jasrasaria, J.B. Jonas, H. Kan, J.A. Kanis, N. Kassebaum, N. Kawakami, Y.-H. Khang, S. Khatibzadeh, J.-P. Khoo, C. Kok, F. Laden, R. Lalloo, Q. Lan, T. Lathlean, J.L. Leasher, J. Leigh, Y. Li, J.K. Lin, S.E. Lipshultz, S. London, R. Lozano, Y. Lu, J. Mak, R. Malekzadeh, L. Mallinger, W. Marcenes, L. March, R. Marks, R. Martin, P. McGale, J. McGrath, S. Mehta, Z.A. Memish, G.A. Mensah, T.R. Merriman, R. Micha, C. Michaud, V. Mishra, K.M. Hanafiah, A.A. Mokdad, L. Morawska, D. Mozaffarian, T. Murphy, M. Naghavi, B. Neal, P.K. Nelson, J.M. Nolla, R. Norman, C. Olives, S.B. Omer, J. Orchard, R. Osborne, B. Ostro, A. Page, K.D. Pandey, C.D.H. Parry, E. Passmore, J. Patra, N. Pearce, P.M. Pelizzari, M. Petzold, M.R. Phillips, D. Pope, C.A. Pope Iii, J. Powles, M. Rao, H. Razavi, E.A. Rehfuess, J.T. Rehm, B. Ritz, F.P. Rivara, T. Roberts, C. Robinson, J.A. Rodriguez-Portales, I. Romieu, R. Room, L.C. Rosenfeld, A. Roy, L. Rushton, J.A. Salomon, U. Sampson, L. Sanchez-Riera, E. Sanman, A. Sapkota, S. Seedat, P. Shi, K. Shield, R. Shivakoti, G.M. Singh, D.A. Sleet, E. Smith, K.R. Smith, N.J.C. Stapelberg, K. Steenland, H. Stöckl, L.J. Stovner, K. Straif, L. Straney, G.D. Thurston, J.H. Tran, R. Van Dingenen, A. van Donkelaar, J.L. Veerman, L. Vijayakumar, R. Weintraub, M.M. Weissman, R.A. White, H. Whiteford, S.T. Wiersma, J.D. Wilkinson, H.C. Williams, W. Williams, N. Wilson, A.D. Woolf, P. Yip, J.M. Zielinski, A.D. Lopez, C.J.L. Murray and M. Ezzati. 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. The Lancet 2012. 380(9859): p. 2224-2260.

6. WHO. *A global brief on hypertension*. 2013 [cited 2016 November 3]; Available from: ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf.
7. Herold, G., *Innere Medizin*, ed. Dr. med. Gerd Herold. 2012.
8. Oparil, S., M. Zaman, and D.A. Calhoun. PAthogenesis of hypertension. Annals of Internal Medicine 2003. 139(9): p. 761-776.
9. Talukder, M.A.H., W.M. Johnson, S. Varadharaj, J. Lian, P.N. Kearns, M.A. El-Mahdy, X. Liu, and J.L. Zweier. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology 2011. 300(1): p. H388-H396.
10. Dalstra, J.A.A., A.E. Kunst, C. Borrell, E. Breeze, E. Cambois, G. Costa, J.J.M. Geurts, E. Lahelma, H. Van Oyen, N.K. Rasmussen, E. Regidor, T. Spadea, and J.P. Mackenbach. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. International Journal of Epidemiology 2005. 34(2): p. 316-326.
11. Booth, F.W., C.K. Roberts, and M.J. Laye, *Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases*, in *Comprehensive Physiology*. 2011, John Wiley & Sons, Inc.
12. Behrends Jan C, B.J., Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, *Duale Reihe Physiologie*. Vol. 2. 2012.
13. Faselis, C., M. Doumas, and V. Papademetriou. Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. Int J Hypertens 2011. 2011: p. 236239.
14. Bergner, R., *Renoparenchymatöse Hypertonie*, in *Hypertonie in Klinik und Praxis*, Tomas Lenz, Editor. 2007. p. 125-131.
15. Textor, S.C. and L. Lerman. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Am J Hypertens 2010. 23(11): p. 1159-69.

16. Garovic, V.D. and S.C. Textor. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005. 112(9): p. 1362-74.
17. Thomas, R.M., E. Ruel, P.C. Shantavasinkul, and L. Corsino. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. World J Hypertens 2015. 5(2): p. 14-27.
18. Chapter 13. Secondary hypertension. Hypertens Res 2014. 37(4): p. 349-361.
19. Middeke, M., B. Lemmer, B. Schaaf, and L. Eckes. Prevalence of hypertension-attributed symptoms in routine clinical practice: a general practitioners-based study. J Hum Hypertens 2007. 22(4): p. 252-258.
20. Ackermann, H., *Hypertensiver Notfall*, in *AllEx*, Hans Ackermann, Editor. 2012. p. 81-84.
21. Lagi, A. and S. Cencetti. Hypertensive emergencies: a new clinical approach. Clinical Hypertension 2015. 21(1): p. 20.
22. Ong, K.L., B.M.Y. Cheung, Y.B. Man, C.P. Lau, and K.S.L. Lam. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999–2004. Hypertension 2007. 49(1): p. 69-75.
23. Rosario, R.F. and D.E. Wesson. Primary hypertension and nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006. 15(2): p. 130-4.
24. Jha, V., G. Garcia-Garcia, K. Iseki, Z. Li, S. Naicker, B. Plattner, R. Saran, A.Y.-M. Wang, and C.-W. Yang. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet. 382(9888): p. 260-272.
25. Dickinson, H.O., J.M. Mason, D.J. Nicolson, F. Campbell, F.R. Beyer, J.V. Cook, B. Williams, and G.A. Ford. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006. 24(2): p. 215-33.
26. Calhoun, D.A., D. Jones, S. Textor, D.C. Goff, T.P. Murphy, R.D. Toto, A. White, W.C. Cushman, W. White, D. Sica, K. Ferdinand, T.D. Giles, B. Falkner, and R.M. Carey. 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.
27. Wallbach, M., L.Y. Lehnig, C. Schroer, S. Luders, E. Bohning, G.A. Muller, R. Wachter, and M.J. Koziolek. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. Hypertension 2016. 67(4): p. 701-9.
28. Kannan, A., R.I. Medina, N. Nagajothi, and S. Balamuthusamy. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. World Journal of Cardiology 2014. 6(8): p. 814-823.
29. Kandzari, D.E., D.L. Bhatt, P.A. Sobotka, W.W. O'Neill, M. Esler, J.M. Flack, B.T. Katzen, M.B. Leon, J.M. Massaro, M. Negoita, S. Oparil, K. Rocha-Singh, C. Straley, R.R. Townsend, and G. Bakris. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial. Clin Cardiol 2012. 35(9): p. 528-35.
30. Johns, E.J., U.C. Kopp, and G.F. DiBona. Neural control of renal function. Compr Physiol 2011. 1(2): p. 731-67.
31. Papademetriou, V., C. Tsioufis, and M. Doumas. Renal denervation and Symplicity HTN-3: "Dubium sapientiae initium" (doubt is the beginning of wisdom). Circ Res 2014. 115(2): p. 211-4.
32. Krum, H., M.P. Schlaich, P.A. Sobotka, M. Bohm, F. Mahfoud, K. Rocha-Singh, R. Katholi, and M.D. Esler. Percutaneous renal denervation in patients with

treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. Lancet 2014. 383(9917): p. 622-9.
33. Esler, M.D., H. Krum, P.A. Sobotka, M.P. Schlaich, R.E. Schmieder, and M. Bohm. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010. 376(9756): p. 1903-9.
34. Bhatt, D.L., D.E. Kandzari, W.W. O'Neill, R. D'Agostino, J.M. Flack, B.T. Katzen, M.B. Leon, M. Liu, L. Mauri, M. Negoita, S.A. Cohen, S. Oparil, K. Rocha-Singh, R.R. Townsend, G.L. Bakris, and S.H.-. Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014. 370(15): p. 1393-401.
35. Böhm, M., C.W. Hamm, and K.-H. Kuck. *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu der Symplicity HTN-3-Studie bei Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie nach renaler Denervation*. ESC-Guidelines 2014 [cited 2017 January 29]; Available from: http://leitlinien.dgk.org/2014/stellungnahme-der-deutschen-gesellschaft-fuer-kardiologie-zu-der-symplicity-htn-3-studie-bei-patienten-mit-resistenter-arterieller-hypertonie-nach-renaler-denervation/.
36. Mahfoud, F., C. Ukena, R.E. Schmieder, B. Cremers, L.C. Rump, O. Vonend, J. Weil, M. Schmidt, U.C. Hoppe, T. Zeller, A. Bauer, C. Ott, E. Blessing, P.A. Sobotka, H. Krum, M. Schlaich, M. Esler, and M. Bohm. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Circulation 2013. 128(2): p. 132-40.
37. Azizi, M., M. Sapoval, P. Gosse, M. Monge, G. Bobrie, P. Delsart, M. Midulla, C. Mounier-Vehier, P.Y. Courand, P. Lantelme, T. Denolle, C. Dourmap-Collas, H. Trillaud, H. Pereira, P.F. Plouin, and G. Chatellier. 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.
38. Brandt, M.C., S. Reda, F. Mahfoud, M. Lenski, M. Bohm, and U.C. Hoppe. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012. 60(19): p. 1956-65.
39. Palionis, D., A. Berukstis, N. Misonis, L. Ryliskyte, J. Celutkiene, D. Zakarkaite, K. Cerlinskaite, N. Valeviciene, A. Tamosiunas, and A. Laucevicius. Could careful patient selection for renal denervation warrant a positive effect on arterial stiffness and left ventricular mass reduction? Acta Cardiol 2016. 71(2): p. 173-83.
40. de Sousa Almeida, M., P. de Araujo Goncalves, P. Branco, J. Mesquita, M.S. Carvalho, H. Dores, H. Silva Sousa, A. Gaspar, E. Horta, A. Aleixo, N. Neuparth, M. Mendes, and M.J. Andrade. Impact of Renal Sympathetic Denervation on Left Ventricular Structure and Function at 1-Year Follow-Up. PLoS One 2016. 11(3): p. e0149855.
41. Brandt, M.C., F. Mahfoud, S. Reda, S.H. Schirmer, E. Erdmann, M. Bohm, and U.C. Hoppe. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012. 59(10): p. 901-9.
42. Rohla, M., A. Nahler, T. Lambert, C. Reiter, V. Gammer, M. Grund, H. Blessberger, J. Kammler, A. Kypta, K. Saleh, K. Huber, C. Steinwender, and T.W. Weiss. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience. J Hypertens 2016. 34(1): p. 123-9.

43. Kandzari, D.E., D.L. Bhatt, S. Brar, C.M. Devireddy, M. Esler, M. Fahy, J.M. Flack, B.T. Katzen, J. Lea, D.P. Lee, M.B. Leon, A. Ma, J. Massaro, L. Mauri, S. Oparil, W.W. O'Neill, M.R. Patel, K. Rocha-Singh, P.A. Sobotka, L. Svetkey, R.R. Townsend, and G.L. Bakris. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. Eur Heart J 2015. 36(4): p. 219-27.
44. Fengler, K., K.P. Rommel, T. Okon, G. Schuler, and P. Lurz. Renal sympathetic denervation in therapy resistant hypertension - pathophysiological aspects and predictors for treatment success. World J Cardiol 2016. 8(8): p. 436-46.
45. Patel, H.C., C. Hayward, V. Vassiliou, K. Patel, J.P. Howard, and C. Di Mario. Renal denervation for the management of resistant hypertension. Integr Blood Press Control 2015. 8: p. 57-69.
46. Ram, C.V.S. and A.S. Kumar. Renal denervation therapy for resistant hypertension: a clinical update. J Hum Hypertens 2014. 28(12): p. 699-704.
47. Iliescu, R., T.E. Lohmeier, I. Tudorancea, L. Laffin, and G.L. Bakris. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. Am J Physiol Renal Physiol 2015. 309(7): p. F583-94.
48. Mahfoud, F., O. Vonend, H. Bruck, W. Clasen, S. Eckert, B. Frye, H. Haller, M. Hausberg, U.C. Hoppe, J. Hoyer, K. Hahn, T. Keller, B.K. Krämer, R. Kreutz, S.A. Potthoff, H. Reinecke, R. Schmieder, V. Schwenger, U. Kintscher, M. Böhm, and L.C. Rump. Interventionelle renale Sympathikusdenervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie. Dtsch med Wochenschr 2011. 136(47): p. 2418-2418.
49. Kiuchi, M.G., S. Chen, B.R. Andrea, T. Kiuchi, M.A. Carreira, M.L. Graciano, and J.R. Lugon. Renal sympathetic denervation in patients with hypertension and chronic kidney disease: does improvement in renal function follow blood pressure control? J Clin Hypertens (Greenwich) 2014. 16(11): p. 794-800.
50. Mahfoud, F., B. Cremers, J. Janker, B. Link, O. Vonend, C. Ukena, D. Linz, R. Schmieder, L.C. Rump, I. Kindermann, P.A. Sobotka, H. Krum, B. Scheller, M. Schlaich, U. Laufs, and M. Bohm. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension 2012. 60(2): p. 419-24.
51. Ott, C., F. Mahfoud, A. Schmid, S.W. Toennes, S. Ewen, T. Ditting, R. Veelken, C. Ukena, M. Uder, M. Bohm, and R.E. Schmieder. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. J Hypertens 2015. 33(6): p. 1261-6.
52. Ewen, S., B. Cremers, M.R. Meyer, L. Donazzan, I. Kindermann, C. Ukena, A.G. Helfer, H.H. Maurer, U. Laufs, G. Grassi, M. Bohm, and F. Mahfoud. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance. J Hypertens 2015. 33(12): p. 2519-25.
53. Mahfoud, F., M. Schlaich, I. Kindermann, C. Ukena, B. Cremers, M.C. Brandt, U.C. Hoppe, O. Vonend, L.C. Rump, P.A. Sobotka, H. Krum, M. Esler, and M. Bohm. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 2011. 123(18): p. 1940-6.
54. Hering, D., M.D. Esler, and M.P. Schlaich. Effects of renal denervation on insulin resistance. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012. 10(11): p. 1381-6.
55. Geerling, J.J., M.R. Boon, S. Kooijman, E.T. Parlevliet, L.M. Havekes, J.A. Romijn, I.M. Meurs, and P.C. Rensen. Sympathetic nervous system control of triglyceride metabolism: novel concepts derived from recent studies. J Lipid Res 2014. 55(2): p. 180-9.

56. Joborn, H., P. Hjemdahl, L. Wide, G. Akerstrom, and S. Ljunghall. Reduction of serum parathyroid hormone levels during sympathetic stimulation in man. J Endocrinol Invest 1987. 10(2): p. 153-6.
57. Scheurig-Muenkler, C., W. Weiss, E. Foert, M. Toelle, M. van der Giet, T.J. Kroncke, W. Zidek, and M.J. Powerski. Renal denervation for refractory hypertension - technical aspects, complications and radiation exposure. Rofo 2013. 185(6): p. 550-7.
58. Bühl, A., *SPSS 22 Einführung in die moderne Datenanalyse*. Vol. 14. 2014, Hallbergmoos: Pearson.
59. Novartis. *Wichtige Informationen zu neuen Gegenanzeigen und Warnhinweisen bei der Anwendung Aliskiren-haltiger Arzneimittel in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmern) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB)*. Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel 2012 [cited 2017 February 10]; Available from: www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120227.pdf.
60. Ott, C., F. Mahfoud, A. Schmid, T. Ditting, P.A. Sobotka, R. Veelken, A. Spies, C. Ukena, U. Laufs, M. Uder, M. Bohm, and R.E. Schmieder. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2013. 62(20): p. 1880-6.
61. Grumm. *alpha1-Mikroglobulin*. 2011 [cited 2017 January 9]; Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/45771.htm.
62. Vyssoulis, G.P., D. Tousoulis, C. Antoniades, S. Dimitrakopoulos, A. Zervoudaki, and C. Stefanadis. Alpha-1 microglobulin as a new inflammatory marker in newly diagnosed hypertensive patients. Am J Hypertens 2007. 20(9): p. 1016-21.
63. Esler, M.D., H. Krum, M. Schlaich, R.E. Schmieder, M. Bohm, and P.A. Sobotka. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. Circulation 2012. 126(25): p. 2976-82.
64. Rosa, J., P. Widimsky, P. Tousek, O. Petrak, K. Curila, P. Waldauf, F. Bednar, T. Zelinka, R. Holaj, B. Strauch, Z. Somloova, M. Taborsky, J. Vaclavik, E. Kocianova, M. Branny, I. Nykl, O. Jiravsky, and J. Widimsky, Jr. 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.
65. Stevens , L.A., J. Coresh , T. Greene , and A.S. Levey Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. New England Journal of Medicine 2006. 354(23): p. 2473-2483.
66. McArdle, M.J., E.M. deGoma, D.L. Cohen, R.R. Townsend, R.L. Wilensky, and J. Giri. Beyond blood pressure: percutaneous renal denervation for the management of sympathetic hyperactivity and associated disease states. J Am Heart Assoc 2015. 4(3): p. e001415.
67. Schlaich, M.P., N. Straznicky, M. Grima, C. Ika-Sari, T. Dawood, F. Mahfoud, E. Lambert, R. Chopra, F. Socratous, S. Hennebry, N. Eikelis, M. Bohm, H. Krum, G. Lambert, M.D. Esler, and P.A. Sobotka. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? J Hypertens 2011. 29(5): p. 991-6.
68. Witkowski, A., A. Prejbisz, E. Florczak, J. Kadziela, P. Sliwinski, P. Bielen, I. Michalowska, M. Kabat, E. Warchol, M. Januszewicz, K. Narkiewicz, V.K. Somers, P.A. Sobotka, and A. Januszewicz. Effects of renal sympathetic

denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension 2011. 58(4): p. 559-65.
69. Sacks, D.B. A1C versus glucose testing: a comparison. Diabetes Care 2011. 34(2): p. 518-23.
70. Grumm. *Kalium*. 2011 [cited 2017 January 16]; Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/29103.htm.
71. Evans, K.J. and A. Greenberg. Hyperkalemia: A Review. Journal of Intensive Care Medicine 2005. 20(5): p. 272-290.
72. Nakhoul, G.N., H. Huang, S. Arrigain, S.E. Jolly, J.D. Schold, J.V. Nally, Jr., and S.D. Navaneethan. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol 2015. 41(6): p. 456-63.
73. Levey, A.S., R. Atkins, J. Coresh, E.P. Cohen, A.J. Collins, K.U. Eckardt, M.E. Nahas, B.L. Jaber, M. Jadoul, A. Levin, N.R. Powe, J. Rossert, D.C. Wheeler, N. Lameire, and G. Eknoyan. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 2007. 72(3): p. 247-59.
74. Grumm. *Calcium*. 2011 [cited 2017 January 13]; Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/28796.htm.
75. Tejwani, V. and Q. Qian. Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. Nutrients 2013. 5(6): p. 1913-36.
76. Tzafriri, A.R., F. Mahfoud, J.H. Keating, P.M. Markham, A. Spognardi, G. Wong, K. Fuimaono, M. Böhm, and E.R. Edelman. Innervation Patterns May Limit Response to Endovascular Renal Denervation. Journal of the American College of Cardiology 2014. 64(11): p. 1079-1087.
77. Judd, S.E., S.N. Raiser, M. Kumari, and V. Tangpricha. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: a pilot feasibility study. J Steroid Biochem Mol Biol 2010. 121(1-2): p. 445-7.
78. Pilz, S., A. Tomaschitz, E. Ritz, and T.R. Pieber. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nat Rev Cardiol 2009. 6(10): p. 621-30.
79. Ravani, P., F. Malberti, G. Tripepi, P. Pecchini, S. Cutrupi, P. Pizzini, F. Mallamaci, and C. Zoccali. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. Kidney Int 2009. 75(1): p. 88-95.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck 1
Tabelle 2: Empfohlene Lebensstiländerungen bei arterieller Hypertonie. 5
Tabelle 3: Liste der erhobenen Laborparameter und ihrer Einheiten. 15
Tabelle 4: Antihypertensive Medikamente mit potenzieller Beeinflussung des Kaliumhaushalts. 19
Tabelle 5: Patientenkollektiv 21
Tabelle 6: Antihypertensive Medikamente 23
Tabelle 7: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte der Nierenfunktion zwischen den beiden Gruppen. 26
Tabelle 8: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des RAAS zwischen den beiden Gruppen. 27
Tabelle 9: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des Fettstoffwechsels zwischen den beiden Gruppen. 28
Tabelle 10: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des Mineralstoffwechsels zwischen den beiden Gruppen. 29
Tabelle 11: Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter-Ausgangswerte des Glucose-Stoffwechsels zwischen den beiden Gruppen. 29
Tabelle 12: Ergebnisse des Vergleichs aller Laborparameter-Ausgangswerte zwischen den beiden Gruppen. 36
Tabelle 13: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter der Nierenfunktion vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr. 37
Tabelle 14: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des RAAS vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr. 40
Tabelle 15: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des Fettstoffwechsels vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr. 40
Tabelle 16: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des Mineralstoffwechsels vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr. ... 41
Tabelle 17: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter des Glucose-Stoffwechsels vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr. 42
Tabelle 18: Ergebnisse des jeweils gruppeninternen Vergleichs der Laborparameter vor der RDN mit den Werten nach einem Jahr. 43

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Responder, der bestimmte Kalium steigernde Antihypertensiva einnahm. 24
Abbildung 2: Anteil der Non-Responder, der bestimmte Kalium steigernde Antihypertensiva einnahm. 24
Abbildung 3: Verhältnis der von den Respondern vor und zwölf Monate nach der RDN eingenommenen Kalium-senkenden und Kalium-sparenden Diuretika. 25
Abbildung 4: Verhältnis der von den Non-Respondern vor und zwölf Monate nach der RDN eingenommenen Kalium-senkenden und Kalium-sparenden Diuretika. 25
Abbildung 5: α_1-Mikroglobulin Ausgangswerte 27
Abbildung 6: Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte. 30
Abbildung 7: Korrelation der Nüchtern-Glucose-Ausgangswerte aller Probanden mit der systolischen Blutdruckdifferenz nach einem Jahr. 30
Abbildung 8: Nüchtern-Glucose Ausgangswerte in Korrelation mit der systolischen Blutdruckdifferenz nach einem Jahr.. 31
Abbildung 9: Anteil der Responder und Non-Responder unter den Probanden mit Nüchtern-Glucose Werten unter und ab 140 mg/dl. 31
Abbildung 10: HbA1c-Ausgangswerte 32
Abbildung 11: Korrelation der HbA1c-Ausgangswerte mit der Blutdruckdifferenz nach einem Jahr. 32
Abbildung 12: HbA1c Ausgangswerte. 33
Abbildung 13: Anteil der Responder und Non-Responder an Probanden mit HbA1c Ausgangswerten unterund ab 6,5 %. 33
Abbildung 14: Anteil der Responder und Non-Responder an Probanden mit und ohne DM2. 34
Abbildung 15: Verlauf der Kreatinin-Mittelwerte. 38
Abbildung 16: Verlauf der eGFR-Mittelwerte. 38
Abbildung 17: Verlauf der Kalium Mittelwerte. 39

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karolina Marie Busse, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Identifikation von potentiell prädiktiven biochemischen Faktoren für den Erfolg der renalen Denervation bei therapierefraktärer Hypertonie und ihre Veränderung nach Intervention“ 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/der Betreuer/in, 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.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Prof. h.c. Dr. med. Markus van der Giet für die Bereitstellung des Themas, die unkomplizierte Zusammenarbeit, die ständige Erreichbarkeit, die hilfreichen Anregungen und die Freiheit, eigene Ideen zu verwirklichen. Weiterhin danke ich Christopher Gohlisch für die Einarbeitung in die Datenerhebung und die Bereitstellung der Medikamenten- und Nebendiagnosen-Tabellen. Ich danke meinen Eltern für ihre Unterstützung während des Studiums und bei der Doktorarbeit. Zu guter Letzt danke ich meinen Geschwistern und Nicole Trabs, die Korrektur lasen und mir bei Schwierigkeiten mit Hardware, Software, Formalitäten und Statistik zur Seite standen.