

Aus dem Bereich Klinik für Innere Medizin III
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Auswirkungen der interventionellen renalen sympathischen
Denervation auf die renale Natriumausscheidung bei Patienten mit
therapieresistenter arterieller Hypertonie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von: Sonja Muhler
geb. am: 19.01.1990 in Heilbronn

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

| | |
|------------------|--|
| ACE | Angiotensin-konvertierendes-Enzym |
| ANOVA | Varianzanalyse |
| ARB | Angiotensin-Rezeptor-Blocker |
| ARQ | Aldosteron-Renin-Quotient |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bpm | beats per minute |
| bzw. | beziehungsweise |
| d | Tag |
| DBP | Diastolischer Blutdruck |
| FCM | Food Consumption Method |
| FE _{Na} | Fraktionelle Natriumausscheidung |
| g | Gramm |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| h | Stunden |
| KDOQI | National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative |
| m ² | Quadratmeter |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Hydrargyrum |
| mmol | Millimol |

| | |
|-------------|------------------------------------|
| MRA | Mineralkortikoidrezeptorantagonist |
| n | Anzahl |
| OSAS | Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom |
| pg | Picogramm |
| r | Korrelationskoeffizient |
| RBF | Renaler Blutfluss |
| RDN | Renale Denervation |
| SBP | Systolischer Blutdruck |
| SEM | Standardfehler des Mittelwerts |
| SUM | Spot-Urinmethode |
| U_{Cr} | Kreatininausscheidung im Urin |
| vs. | Versus; im Gegensatz zu |
| $24HU_{Na}$ | Natriumausscheidung im 24h-Urin |
| α | Alpha |
| β | Beta |
| Δ | Delta |
| % | Prozent |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|--------------|
| 1. Zusammenfassung | - 5 - |
| 1.1 Deutsche Zusammenfassung | - 5 - |
| 1.2 Abstract..... | - 6 - |
| 2. Einleitung | - 7 - |
| 2.1 Arterielle Hypertonie | - 7 - |
| 2.1.1 Definition und Prävalenz | - 7 - |
| 2.1.2 Bluthochdruck als kardiovaskulärer Risikofaktor..... | - 7 - |
| 2.1.3 Therapieresistente arterielle Hypertonie | - 8 - |
| Definition und Prävalenz..... | - 8 - |
| Ursachen der therapieresistenten arteriellen Hypertonie | - 9 - |
| Diagnose..... | - 10 - |
| Ausschluss einer sekundären Hypertonie..... | - 10 - |
| Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie | - 13 - |
| 2.2. Natrium als kardiovaskulärer Risikofaktor..... | - 13 - |
| 2.3 Sympathisches Nervensystem | - 15 - |
| 2.3.1 Anatomie..... | - 15 - |
| 2.3.2 Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Pathophysiologie des Blutdrucks | - 16 - |
| 2.4 Renale Denervation | - 17 - |
| 2.4.1 Einleitung | - 17 - |
| 2.4.2 Interventionelle RDN..... | - 17 - |
| 2.4.3 Klinische Studien | - 17 - |
| Syplicity HTN-1 Studie..... | - 17 - |
| Syplicity HTN-2 Studie..... | - 18 - |
| Syplicity HTN-3 Studie..... | - 19 - |
| DENERHTN-Studie..... | - 20 - |
| Prague-15 Studie | - 20 - |
| The Global Syplicity Register | - 21 - |
| Leipzig RSD-Studie | - 21 - |
| 2.4.4 RDN und Salz | - 21 - |
| 2.5 Zielsetzung der Arbeit | - 22 - |

| | |
|---|---------------|
| 3. Methodik | - 23 - |
| 3.1 Patienten | - 23 - |
| 3.1.1 Untersuchte Patienten | - 23 - |
| 3.1.2 Allgemeines | - 23 - |
| 3.1.3 Blutdruckmessung..... | - 23 - |
| 3.1.4 Einschlusskriterien | - 23 - |
| 3.1.5 Ausschlusskriterien | - 24 - |
| 3.2 Methodik der interventionellen RDN | - 24 - |
| 3.2.1 Kathetersysteme | - 24 - |
| 3.2.2 Vorgehensweise der RDN..... | - 24 - |
| 3.3 Bestimmung der Renin- und der Aldosteronkonzentrationen | - 26 - |
| 3.4 Abschätzung der 24h-Natriumausscheidung | - 26 - |
| 3.4.1 Abschätzung der 24h-Natriumausscheidung über den Urin mit der Kawasaki- Formel | - 26 - |
| Erklärung und Herleitung der Kawasaki-Formel | - 26 - |
| Zusammenfassung und Übertragung auf die aktuelle Arbeit | - 30 - |
| 3.4.2 Anwendung der Kawasaki-Formel bei antihypertensiven Patienten | - 30 - |
| 3.4.3 Untersuchung der Nierenfunktion..... | - 31 - |
| 3.5 Statistische Analysen | - 31 - |
| 4. Ergebnisse | - 33 - |
| 4.1 Natriumausscheidung | - 34 - |
| 4.2 Einfluss antihypertensiver Medikamente | - 37 - |
| 4.3 Renin und Aldosteron..... | - 39 - |
| 4.4 Natriumausscheidung und Blutdruckreduktion | - 40 - |
| 4.5 Sicherheit des Verfahrens | - 42 - |
| 5. Diskussion | - 43 - |
| 6. Schlussfolgerung | - 54 - |
| 7. Literaturverzeichnis | - 55 - |
| 8. Publikationen | - 61 - |
| 9. Dank | - 62 - |

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die renale Natriumausscheidung bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie sechs Monate nach katheter-basierter interventioneller renaler Denervation untersucht.

Hintergrund: Die Überaktivität des sympathischen Nervensystems trägt zur Erhaltung und zum Fortschreiten der arteriellen Hypertonie bei. Die zugrundeliegenden Mechanismen beinhalten auch eine Steigerung der Natrium- und der Wasserretention. Die interventionelle renale Denervation kann die Sympathikusaktivität und den Blutdruck bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie reduzieren. Die Auswirkungen der renalen Denervation auf den Natriumhaushalt sind bisher unbekannt.

Methoden: Bei 137 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, welche sich einer renalen Denervation unterzogen haben, wurde die Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin vor der renalen Sympathikusdenervation sowie sechs Monate danach mithilfe der Kawasaki-Formel abgeschätzt. Die innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschiedene Natriummenge wurde für die mittels Cystatin C abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate adjustiert und die fraktionelle Natriumausscheidung berechnet.

Ergebnisse: Der durchschnittliche systolische Praxis-Blutdruck vor der renalen Denervation betrug 171 ± 2 mmHg trotz der Einnahme von $5,2 \pm 0,1$ blutdrucksenkenden Medikamenten. Sechs Monate nach dem Verfahren reduzierten sich der systolische Blutdruck um 18 ± 2 mmHg ($p < 0,0001$) und der diastolische Blutdruck um 10 ± 1 mmHg ($p < 0,001$). Bei 90 Patienten (65,7%) wurden Blutdruckreduktionen von ≥ 10 mmHg (Responder) erzielt. Nach sechs Monaten stieg die Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin verglichen mit den Werten vor der renalen Denervation um 13% an (236 ± 9 vs. 268 ± 9 mmol/d, $p < 0,003$). Die erhöhte Natriurese war am ausgeprägtesten bei Patienten, die hinsichtlich der erreichten Blutdrucksenkung weniger auf die renale Denervation ansprachen. Der Anstieg blieb auch nach der Adjustierung für die Cystatin C-basierte glomeruläre Filtrationsrate ($3,3 \pm 0,33$ vs. $4,2 \pm 0,32$ mmol/d/ml/min, $p < 0,0001$) signifikant. Diese Ergebnisse gingen mit einer signifikanten Erhöhung der fraktionellen Natriumausscheidung einher ($1,19 \pm 0,11$ vs. $1,64 \pm 0,14\%$, $p < 0,0001$).

Zusammenfassung: Es lässt sich festhalten, dass die renale Denervation den Blutdruck bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie reduzieren kann. Zudem erhöht sie die abgeschätzte 24-Stunden-Natriumausscheidung sowie die fraktionelle Natriumausscheidung im Urin bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Dieser Effekt war unabhängig von der Nierenfunktion und der antihypertensiven Medikation der untersuchten Patienten.

1.2 Abstract

The present study aimed to assess the effects of catheter-based renal denervation on urinary sodium excretion in patients with therapy resistant hypertension six months following the procedure.

Background: Activation of the renal sympathetic nervous system contributes to the maintenance and progression of arterial hypertension. The underlying mechanisms include an increase in sodium and water retention. Renal sympathetic denervation can lower blood pressure by reducing sympathetic activity in patients with resistant hypertension. The effect of renal denervation on sodium balance is unknown.

Methods: 24-hour urinary sodium excretion was estimated at baseline and after 6 months using the Kawasaki formula in 137 patients with resistant hypertension undergoing renal denervation. Sodium excretion was adjusted for cystatin C glomerular filtration rate and fractional sodium excretion was assessed.

Results: Mean office systolic blood pressure at baseline was 171 ± 2 mmHg despite an intake of 5.2 ± 0.1 antihypertensive drugs. Six months after renal denervation, systolic blood pressure was reduced by 18 ± 2 mmHg ($p < 0.0001$) and diastolic blood pressure by 10 ± 1 mmHg ($p < 0.001$). 90 patients (65,7%) had systolic blood pressure reductions ≥ 10 mmHg (responders). After six months, 24-hour urinary sodium excretion increased by 13% compared to baseline (236 ± 9 vs. 268 ± 9 mmol/d, $p < 0.003$). The effect was most pronounced in patients with lower blood pressure response. The observed increase remained significant after adjustment for cystatin C glomerular filtration rate (3.3 ± 0.33 vs. 4.2 ± 0.32 mmol/d/ml/min, $p < 0.0001$). These findings were paralleled by a significant increase in fractional sodium excretion (1.19 ± 0.11 vs. $1.64 \pm 0.14\%$, $p < 0.0001$).

Summary: Renal Denervation can lower blood pressure in patients with resistant hypertension and increases the estimated 24-hour urinary sodium and the fractional sodium excretion. This effect was independent of the kidney function and the antihypertensive drugs prescribed.

2. Einleitung

2.1 Arterielle Hypertonie

2.1.1 Definition und Prävalenz

Eine arterielle Hypertonie ist definiert als eine chronische Erhöhung des systolischen Blutdruckwertes (SBP) auf ≥ 140 mmHg und/ oder des diastolischen Blutdruckwertes (DBP) auf ≥ 90 mmHg. Definitionsgemäß stellen systolische Blutdruckwerte von 130 bis 139 mmHg und/ oder diastolische Werte von 85 bis 89 mmHg einen hoch normalen Blutdruck dar (59).

Die arterielle Hypertonie hat eine hohe Prävalenz und ist ein weltweites Problem (42). Derzeit leiden etwa 30-40% der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen an einer arteriellen Hypertonie (42, 59). In Deutschland sind etwa 20 Millionen Menschen von Bluthochdruck betroffen (63). Eine Prognose von Kearney *et al.* geht davon aus, dass sich in den nächsten Jahrzehnten in der erwachsenen Bevölkerung der Anteil von Hypertonikern weltweit auf bis zu 50% belaufen wird (38). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz steil an (59). In der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen leiden in Deutschland sogar drei von vier Erwachsenen an einer arteriellen Hypertonie (63). Die 2002 veröffentlichte Framingham Heart Studie geht davon aus, dass das Risiko für einen normotensiven 55-Jährigen, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, bei etwa 90% liegt (86).

2.1.2 Bluthochdruck als kardiovaskulärer Risikofaktor

Die arterielle Hypertonie gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit (38). Die Erhöhung des Blutdrucks führt aufgrund der hämodynamischen Belastung zu Organschädigungen (78). Das Risiko von Patienten mit arterieller Hypertonie einen Schlaganfall, einen Myokardinfarkt, einen plötzlichen Herztod, eine Herzinsuffizienz, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) oder ein terminales Nierenversagen zu erleiden, ist im Vergleich zu Menschen ohne Bluthochdruck um ein Mehrfaches erhöht (12, 46). Je höher die Blutdruckwerte sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer der vorgenannten kardiovaskulären Erkrankungen (12). Durch eine von Framingham an Probanden im Alter von 35 bis 64 Jahren durchgeführte Analyse wird diese Aussage eindeutig belegt (32). Metabolische Risikofaktoren gehen häufiger mit einem hohen als mit einem niedrigen Blutdruck einher. Eine Hypertonie wird oft von prädisponierenden Faktoren wie Glukoseintoleranz, linksventrikulärer Hypertrophie, Dyslipidämie und Übergewicht begleitet,

wobei die zuletzt genannte Kombination das größte kardiovaskuläre Risiko birgt (32). Treten diese Risikofaktoren zusätzlich zu einer arteriellen Hypertonie auf, so führt dies zu einer weiteren Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (32).

Der Bluthochdruck ist der weltweit am häufigsten zum Tode führende kardiovaskuläre Risikofaktor (21). Zwischen der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Mortalität besteht eine enge Beziehung (46). Bei 40- bis 69-Jährigen bewirkt jede im Blutdruckbereich von 115/75 zu 185/115 mmHg stattfindende Steigerung des SBP um 20 mmHg oder des DBP um 10 mmHg eine Verdoppelung des kardiovaskulären Risikos (46). Trotz der hohen Prävalenz und des bekannten Zusammenhangs mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wird die arterielle Hypertonie nur unzureichend behandelt. In Deutschland sind lediglich etwa 80% der Hypertoniker über ihre Erkrankung informiert (63). Der Anteil der Hypertoniker, denen ihre Erkrankung bekannt ist, wird dabei zu 88% behandelt. Davon wiederum erreichen 70% die Zielblutdruckwerte von unter 140/90 mmHg (63). Bezogen auf alle Erwachsenen mit einer arteriellen Hypertonie erhalten somit in Deutschland über 70% eine antihypertensive Therapie, von denen wiederum etwas über die Hälfte kontrolliert mit Zielblutdruckwerten von unter 140/90 mmHg behandelt wird (63). Nach einer Studie von Kearney *et al.* wird der Blutdruck auch international nur ungenügend therapiert (38).

2.1.3 Therapieresistente arterielle Hypertonie

Definition und Prävalenz

Definitionsgemäß versteht man unter therapieresistenter Hypertonie die nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung ($\geq 140/90$ mmHg allgemein, $\geq 130/80$ mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit chronischer Nierenerkrankung) trotz adäquater Lebensstilmaßnahmen und der adhärennten Einnahme von mehr als drei antihypertensiven Medikamenten verschiedener Substanzklassen in maximaler bzw. maximal tolerierter Dosis (11). Unter den antihypertensiven Medikamenten sollte gemäß den Leitlinien ein Diuretikum enthalten sein (58). Die genaue Prävalenz der therapieresistenten arteriellen Hypertonie ist unzureichend bekannt (11). Es wird angenommen, dass ungefähr 5 bis 15% aller Patienten mit Hypertonus an einer therapieresistenten Hypertonie leiden (11). Selbst unter konsequenter antihypertensiver Behandlung wird in Deutschland nur bei etwa 5 bis 17% der Patienten eine langfristige Senkung des Blutdrucks erreicht (49, 87). Das erhöhte Risiko, an kardiovaskulären- und renalen Ereignissen zu erkranken, bleibt somit bestehen (11, 13). Die therapieresistente Hypertonie darf nicht mit der unkontrollierten Hypertonie verwechselt werden. Der Begriff der unkontrollierten

Hypertonie umfasst neben der Therapieresistenz auch die so genannte Pseudoresistenz. Diese beruht sehr häufig darauf, dass die Patienten die ihnen verordneten Medikamente nicht einnehmen. Dieses Phänomen der mangelnden Adhärenz ist weltweit sehr verbreitet und häufig für schlechte Behandlungsergebnisse verantwortlich (58). Auch eine so genannte Weißkittelhypertonie, die durch situativ erhöhte Blutdruckwerte in der Praxismessung ($>140/90$ mmHg) bei normalen Alltagswerten in der Selbstmessung bzw. Langzeitmessung ($\leq 130/80$ mmHg) gekennzeichnet ist, kann der Grund für eine Pseudoresistenz sein (53). Eine Pseudoresistenz kann ferner auf einer inadäquaten antihypertensiven Medikation, einer ungeeigneten Medikamentenkombination oder einer fehlerhaften Blutdruckmessung beruhen (53, 58). Auch die Mönckeberg-Mediasklerose kann die Ursache einer Pseudohypertonie sein. In diesen Fällen werden bei der nicht invasiven Messung aufgrund einer arteriellen Versteifung trotz des Vorliegens eines normalen Blutdrucks erhöhte Blutdruckwerte angezeigt (53).

Ursachen der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Die Genese der therapieresistenten arteriellen Hypertonie ist multifaktoriell. Zahlreiche Risikofaktoren und Komorbiditäten sind mit einer Therapieresistenz assoziiert (53). Die beiden stärksten Risikofaktoren für eine therapieresistente Hypertonie sind fortgeschrittenes Alter und Übergewicht (11). Weitere relevante klinische Merkmale der Therapieresistenz sind Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel und ein hoher Konsum von Alkohol und Salz (11, 58). Zudem ist in der klinischen Praxis die Ursache häufig medikamenteninduziert. Dabei können viele rezeptpflichtige sowie nicht verschreibungspflichtige Medikamente zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie führen (11). Als häufige Ursache sind in erster Linie nichtsteroidale Antirheumatika zu nennen (14, 22). Weiterhin können Mineralkortikoide, Glukokortikoide und orale Kontrazeptiva zu Bluthochdruck führen (11).

Männer, Patienten mit Diabetes mellitus, einer chronischen Niereninsuffizienz, einem hohen SBP und einer linksventrikulären Hypertrophie sind für die Entwicklung einer therapieresistenten Hypertonie prädisponiert (11). Ein ungesunder Lebensstil, eine suboptimale Kombination antihypertensiver Medikamente und Nebenwirkungen anderer Arzneimittel (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika, Kortison) sind potenziell reversible Ursachen für eine therapieresistente Hypertonie (11).

Weiterhin finden sich überproportional häufig sekundäre Formen des Bluthochdrucks bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (56). Zu diesen zählen die renale Hypertonie, die endokrine Hypertonie und das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) (11). Bei der renalen

Hypertonie wird zwischen einer renoparenchymatösen Erkrankung und einer renovaskulären Hypertonie (Nierenarterienstenose) unterschieden. Die endokrine Hypertonie beinhaltet unter anderem den primären Hyperaldosteronismus, das Phäochromozytom und das Cushing-Syndrom. Weitere Hinweise auf das Vorliegen einer sekundären Form der arteriellen Hypertonie sind ein plötzlicher Beginn oder eine Verschlechterung des Bluthochdrucks und ein Missverhältnis zwischen Organschäden und Dauer der arteriellen Hypertonie (58). Auch beim Auftreten einer unklaren Hypokaliämie ist eine sekundäre Hypertonie auszuschließen. Paroxysmale Blutdruckkrisen sowie nächtliche Hypertonie sind ebenfalls kennzeichnend für eine sekundäre arterielle Hypertonie (58).

Des Weiteren ist die Bedeutung des Sympathikus als wichtiger Faktor bei der Entstehung und der Aufrechterhaltung einer therapieresistenten Hypertonie besonders hervorzuheben (76). Einige der chronischen Erkrankungen, die zu einer Resistenz beitragen, darunter eine pathologische Insulinresistenz und das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom, gehen mit einer pathologisch erhöhten Aktivität des Sympathikus einher (80, 89). Dabei ist zu beobachten, dass diese Überaktivität zu einem fehlenden Ansprechen der konventionellen medikamentösen Therapie der Hypertonie beiträgt (80).

Diagnose

Die Diagnose einer therapieresistenten Hypertonie erfordert zunächst eine ausführliche Anamnese, die unter anderem zur Gewinnung von Informationen zum Lebensstil des Patienten und zur Adhärenz in Bezug auf die vorgeschriebene Medikamenteneinnahme dient. Ihr muss eine körperliche Untersuchung, die Durchführung laborchemischer Analysen, eine Urinuntersuchung und die ambulante 24h-Blutdruck-Langzeitmessung folgen (58). Die damit verbundene Blutanalyse des Patienten umfasst Serumelektrolyte, Glukose und renale Retentionsparameter wie Kreatinin oder Cystatin C (20). Zur Einschätzung der Nierenfunktion ist zudem eine Urindiagnostik mit Proteinbestimmung sowie eine Überprüfung der Salzausscheidung erforderlich (53). Vor der Diagnosestellung einer therapieresistenten Hypertonie ist es zudem dringend notwendig sekundäre Ursachen für eine arterielle Hypertonie auszuschließen.

Ausschluss einer sekundären Hypertonie

Der primäre Hyperaldosteronismus ist die häufigste Form der sekundären Hypertonie. Hierfür sind vor allem ein frühes Auftreten der arteriellen Hypertonie, zerebrovaskuläre Ereignisse vor dem 40. Lebensjahr und das Vorliegen von Muskelschwäche charakteristisch (58). Der

aussagekräftigste Screening-Parameter für den primären Hyperaldosteronismus ist der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), der aus dem gleichzeitig gemessenen Plasmaaldosteron- und dem Plasmareninspiegel ermittelt wird (58). Bei Werten des Aldosteron-Renin-Quotienten >50 muss bei der Verdachtsdiagnose eines primären Hyperaldosteronismus eine weiterführende Diagnostik erfolgen (20). Hierzu wird hauptsächlich der Kochsalzbelastungstest durchgeführt (58). Fällt dieser Test positiv aus, so ist eine bildgebende Diagnostik mit Darstellung der Nebennieren notwendig (58).

Chronische Nierenerkrankungen sind häufig mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie assoziiert. Dabei können sie einerseits ursächlich für den Bluthochdruck sein und andererseits eine Komplikation davon darstellen (11, 53). Zum Ausschluss einer renoparenchymatösen Erkrankung werden zunächst eine ausführliche Anamnese, eine Urindiagnostik und Laborwerte benötigt. Bei positivem Ergebnis in der Urindiagnostik und einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate (GFR) in der Laborbestimmung sollte ein Screening-Test durchgeführt werden. Dazu wird entsprechend der Leitlinien ein renaler Ultraschall empfohlen. Bei auffälligen Befunden sind detaillierte Abklärungsuntersuchungen auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung notwendig (58).

Ursache für eine renovaskuläre Hypertonie ist das Vorliegen einer Nierenarterienstenose. Diese ist vor allem im höheren Lebensalter durch Arteriosklerose bedingt. Im jüngeren Alter ist meist eine fibromuskuläre Dysplasie ursächlich (11). Typisch für eine hämodynamisch relevante, arteriosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose sind eine zunehmende Therapieresistenz, ein abrupter Beginn eines Bluthochdrucks (<50 Jahre) und ein plötzlich im Rahmen einer hypertensiven Krise auftretendes Lungenödem (11, 58). Als bestes Screeningverfahren eignet sich die beidseitige renale Farbdopplersonographie. Ein weiteres für eine renovaskuläre Erkrankung sprechendes Kriterium ist die Verschlechterung der Nierenfunktion. Diese kann spontan auftreten oder durch Medikamente, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron System blockieren, ausgelöst sein (58). Zur Sicherung der Diagnose ist die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie oder eine Magnetresonanz- bzw. computertomographische Angiographie indiziert (11).

Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist eine weitere häufige Form der sekundären Hypertonie, welches auch in der Gesamtbevölkerung und dabei vor allem bei Männern häufig auftritt (48, 64). Zudem wurde gezeigt, dass auch bei normotensiven Probanden das Vorliegen eines OSAS eine zukünftige Entwicklung einer arteriellen Hypertonie begünstigen kann (68).

Charakteristische Symptome sind Tagesmüdigkeit, starkes Schnarchen, häufiges nächtliches Aufwachen und eine eventuell mit Kopfschmerzen einhergehende morgendliche Abgeschlagenheit (11). Als Screeninguntersuchung eignen sich gezielte anamnestische Fragen und die ambulante Polygraphie. Zur Bestätigung des OSAS ist eine Polysomnographie im Schlaflabor indiziert (58).

Eine weitere auszuschließende sekundäre Hypertonieform ist das seltener vorkommende Phäochromozytom. Kennzeichnend für diesen katecholamin-produzierenden Tumor sind intermittierend auftretende Palpitationen, paroxysmale Blutdruckkrisen, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche und Gesichtsrötung (11, 58). Bei Vorliegen dieser genannten Klinik, bei genetischer Prädisposition (z.B. von Hippel-Lindau-Syndrom) und bei Patienten mit Inzidentalom sollte eine Screeninguntersuchung durchgeführt werden (11). Dazu werden zunächst die fraktionierten Metanephrine im 24h-Urin bestimmt. Alternativ dazu kann der sensitivere Test mit Messung der freien Metanephrine im Plasma durchgeführt werden. Dieser Test weist allerdings häufiger falsch-positive Ergebnisse auf (11). Zur weiteren Bestätigung der Diagnose und zur Lokalisationsdiagnostik können eine Magnetresonanztomographie oder eine Computertomographie von Abdomen und Becken zur Beurteilung des Nebennierenmarks und der Paraganglien durchgeführt werden. Eine zusätzliche Untersuchung ist die Szintigraphie oder Single-Photonen-Emissions-Computertomographie mit ^{123}Jod -Metajodbenzylguanidin. Weiterhin kann eine genetische Untersuchung pathologische Mutationen für die Erkrankung aufzeigen (58).

Eine weitere Form der sekundären Hypertonie ist das Cushing-Syndrom. In den meisten Fällen ist diese Erkrankung dabei iatrogen bedingt, infolge einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden (11). Von dieser exogenen ist die endogene Ursache für das Vorliegen eines Cushing-Syndroms abzugrenzen, bei der ein Nebennierenadenom oder in selteneren Fällen ein Karzinom vorliegen kann. Als weitere endogene Ursache ist der Morbus Cushing zu nennen, der mit einer übermäßigen Produktion von ACTH durch die Hypophyse einhergeht. Das typische körperliche Erscheinungsbild mit Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken, Striae rubrae und Hirsutismus weist klinisch auf diese Ursache eines endokrin-bedingten Bluthochdrucks hin. Bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom ist die Bestimmung des freien Cortisols im 24h-Urin als Screeninguntersuchung indiziert (58). Bei erhöhten freien Cortisolwerten wird ergänzend ein Dexamethason-Hemmtest durchgeführt. Die Diagnose wird über bildgebende Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie

bestätigt (58). Außerdem wird der CRH-Test zur Bestätigung eines Cushing-Syndroms durchgeführt (58).

Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Vor einer Indikationsstellung für eine interventionelle Ablation der Sympathikusnerven an der Niere sollten die konventionellen Therapieoptionen vollständig ausgeschöpft werden. Die Behandlung der therapieresistenten Hypertonie erfolgt multimodal und interdisziplinär (53). Zunächst gilt es die Lebensgewohnheiten, die zur Entwicklung der therapieresistenten Hypertonie beitragen, zu erkennen und zu ändern. Dies kann eine Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität, eine ballaststoffreiche, fett- und salzarme Ernährung und eine Einschränkung des Alkoholkonsums beinhalten (11). Neben den Änderungen des Lebensstils spielt bei der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie die pharmakologische Therapie eine zentrale Rolle. Diese beinhaltet definitionsgemäß die Einnahme von mindestens drei antihypertensiven Medikamenten, darunter ein Diuretikum. Bei der Auswahl und Kombination der Medikamente sind vor allem Komorbiditäten und das Vorhandensein oder Fehlen von Endorganschäden zu berücksichtigen (53). Nicht selten wird bei der pharmakologischen Therapie der Patienten eine mangelnde Medikamentenadhärenz beobachtet. Diese kann durch eine vereinfachte Medikamentenverordnung, eine Reduktion der Tablettenanzahl mithilfe des Einsatzes langwirksamer Substanzen, durch häufigere Klinikbesuche und ein Aufzeichnen der häuslichen Blutdruckmessungen begegnet werden (11). Führen eine Änderung der Lebensstilmaßnahmen und eine pharmakologische Therapie nicht zu einer Blutdruckreduktion und ist ein sekundärer Hypertonus definitiv ausgeschlossen, kann eine renale Denervation (RDN) indiziert sein. Die selektive RDN ist ein nicht-medikamentöser, neuer Therapieansatz zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie, der unterstützend zu den zuvor genannten Maßnahmen durchgeführt werden kann. Auf dieses Behandlungsverfahren wird im weiteren Verlauf detailliert eingegangen (Abschnitt 2.4).

2.2. Natrium als kardiovaskulärer Risikofaktor

Natrium spielt im Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie eine wichtige pathophysiologische Rolle, da es den Blutdruck in unterschiedlicher Weise beeinflussen kann. Unter anderem erhöht Natrium das Blutvolumen und setzt die Wirkung vasodilatatorischer Substanzen herab. Bisher sind die Abläufe und Mechanismen, mit denen Natrium auf die

Vasokonstriktion und den peripheren vaskulären Widerstand einwirkt, noch nicht hinreichend nachgewiesen (7). Sicher ist jedoch, dass eine Interaktion von Natrium mit Komponenten des sympathischen Nervensystems stattfindet (7).

Beobachtungsstudien und klinische Studien deuten darauf hin, dass eine erhöhte Salzaufnahme mit einem erhöhten Blutdruck assoziiert ist. Zum Beispiel zeigte die multinationale INTERSALT Cooperative Research-Studie, die sowohl Normotoniker als auch Hypertoniker untersuchte, dass bei Hypertonikern die Korrelation zwischen Salzaufnahme und Blutdruck stärker ausgeprägt war als bei normotensiven Menschen (75).

Zwischen der Salzaufnahme im Bereich von 3 bis 12 Gramm pro Tag (g/d) und dem Blutdruck besteht eine stetige Dosis-Wirkungs-Beziehung (25). Eine Reduktion des Salzkonsums um 3 g/d bewirkt eine Reduktion des Blutdrucks von 3,6 bis 5,6 mmHg systolisch und 1,9 bis 3,2 mmHg diastolisch (25). Beim Vorliegen einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie sind die erreichten Blutdruckreduktionen noch deutlicher (71). Eine Salzreduktion um 4,6 g/d bewirkt bei Therapieresistenz eine Blutdrucksenkung um 22,7 mmHg systolisch und um 9,1 mmHg diastolisch (71). Allerdings wirkt sich die Verringerung des Salzkonsums je nach Bevölkerungsgruppe unterschiedlich aus. Bei älteren Personen, Afroamerikanern und Übergewichtigen ist der Blutdruck durchschnittlich erhöht und zeigt eine gesteigerte Sensitivität auf Salz (26). Die genannten Personengruppen reagieren, wie beschrieben, sensibler auf eine verringerte Salzaufnahme als andere Bevölkerungsgruppen und können somit von einer Salzreduktion erheblich profitieren (23).

Durch eine Reduktion des Salzkonsums kann der Beginn einer antihypertensiven Therapie hinausgeschoben oder sogar verhindert werden. Bei hypertensiven Patienten mit medikamentöser Therapie kann sie zur Blutdruckreduktion beitragen. Dadurch ist sie ein einfacher und kostengünstiger Faktor, mit dem die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität gesenkt werden kann (23).

Natrium wirkt nicht nur auf den Blutdruck, sondern schädigt darüber hinaus auch direkt das kardiovaskuläre System. Es steigert das Schlaganfallrisiko, die linksventrikuläre Hypertrophie und die arterielle Gefäßsteifigkeit. Die Beziehung zwischen zerebrovaskulären Erkrankungen und der Natriumausscheidung im Urin wurde in einer Analyse von Perry *et al.* untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Beziehung zwischen der 24h-Natriumausscheidung im Urin und der Schlaganfall-Mortalität noch stärker zu sein scheint, als die Beziehung zwischen der Natriumkonzentration im Urin und dem Blutdruck (69). Die linksventrikuläre Hypertrophie

stellt ein Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse dar (23). Die Salzaufnahme ist dabei ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für die linksventrikuläre Masse (60). In einer Studie von Messerli *et al.* wurde beobachtet, dass eine Reduktion des Salzkonsums zu einer Verringerung der linksventrikulären Hypertrophie führt (60). Ein hoher Salzkonsum hat sich zudem als eine Bestimmungsgröße der arteriellen Gefäßsteifigkeit gezeigt. Umgekehrt ist eine geringe Salzaufnahme bei normotensiven Erwachsenen mit einer reduzierten arteriellen Gefäßsteifigkeit assoziiert (2, 72). Eine Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit fördert die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und ist ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei hypertensiven Patienten (44). Eine Studie von Dickinson *et al.* kam zu dem Ergebnis, dass die flussvermittelte Vasodilatation bei einer niedrigen Salzaufnahme signifikant höher ist als bei gewöhnlicher Salzaufnahme und dass dementsprechend eine Salzreduktion die endothelabhängige Vasodilatation bei normotensiven Patienten erhöht (17).

2.3 Sympathisches Nervensystem

Die renale sympathische Nervenaktivität ist mitverantwortlich für die Entwicklung und das Fortschreiten der arteriellen Hypertonie (16). Die arterielle Hypertonie ist neben anderen chronischen Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz, der Insulin- und Diuretikaresistenz und der funktionellen Nierenerkrankung durch eine Überaktivität des Sympathikus gekennzeichnet (65, 80). In der Pathophysiologie der therapieresistenten Hypertonie spielt die Überaktivität des vegetativen Nervensystems mit einem Ungleichgewicht zwischen sympathischer und parasymphatischer Aktivität eine bedeutende Rolle (80).

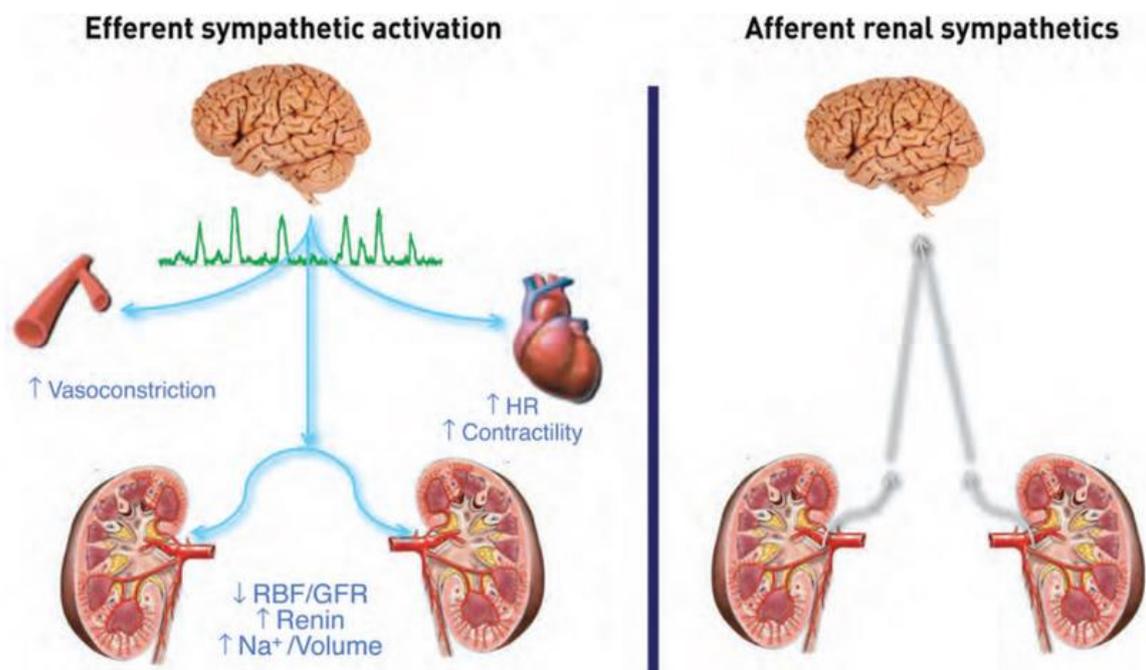
2.3.1 Anatomie

Das sympathische Nervensystem innerviert die Nieren über efferente und erhält Informationen für das zentrale Nervensystem über afferente Nervenfasern. Die afferenten Nervenfasern erhalten ihre Informationen über sensorische Mechano- oder Chemorezeptoren in den Nieren (20). Die Zellkörper befinden sich ipsilateral in den Rückenmarkssegmenten Th6-L4. Die Axone der efferenten Fasern sind im thorakalen und lumbalen sympathischen Grenzstrang lokalisiert. Die efferenten Fasern innervieren das renale Gefäßsystem, das tubuläre System des Nephrons und die juxtaglomerulären Renin-beinhaltenen granulären Zellen (16). Die efferenten und afferenten sympathischen Nervenfasern sind netzartig in der Adventitia der Nierenarterien lokalisiert (16).

2.3.2 Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Pathophysiologie des Blutdrucks

Eine renale Sympathikusaktivierung führt im Tierversuch zu einem Anstieg der Natrium- und Wasserretention im Urin über die Stimulation von Natrium-/Kalium-Adenosin-Triphosphatase-vermittelten α_{1B} -Adrenorezeptoren. Zudem steigert die Sympathikusaktivierung über die Stimulation von β_1 -Adrenorezeptoren die Reninfreisetzung und reduziert den durch α_1 -Adrenorezeptoren vermittelten renalen Blutfluss (16, 80). Diese Effekte beeinflussen die Blutdruckregulation sowohl kurz- als auch langfristig (80).

Die Aktivierung renaler afferenter Nervenfasern steigert die zentrale Sympathikusaktivität. Hierdurch werden vermehrt efferente sympathische Signale an die Nieren gesandt, was zur Reninfreisetzung und über die Aktivierung der Hormone Angiotensin I, II und Aldosteron zu einer Natriumretention führt. Die sympathischen Nerven an der Niere stellen daher einen interessanten therapeutischen Angriffspunkt für Erkrankungen dar, die mit einer übermäßigen Sympathikusaktivierung assoziiert sind (80). Die Wirkungen efferenter und afferenter sympathischer Nervenfasern sind in **Abbildung 1** dargestellt.



Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, et al. (2013) Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 34(28):2149-57.

Abb. 1: Efferente und afferente renale sympathische Nervenfasern. Herzfrequenz (HR); Renaler Blutfluss (RBF); Glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

2.4 Renale Denervation

2.4.1 Einleitung

Schon lange vor der Entwicklung moderner pharmakologischer Therapien wurde die sympathische Nervenmodulation mittels operativer Sympathektomie als Therapiestrategie eingesetzt (79). Aufgrund der Entdeckung, dass die sympathische Denervation bei sehr schweren Verlaufsformen der arteriellen Hypertonie den Blutdruck um bis zu 70 mmHg senken konnte, wurde sie bis in den 1950er Jahren als operative Methode angewandt (79). Damals wurden sympathische Nervenfasern radikal, nicht-selektiv im Thorax, Abdomen und Becken durchtrennt. Den Erfolgen bei der Blutdrucksenkung standen häufig schwere Komplikationen wie massiver Schwindel, Synkopen, Inkontinenz und erektile Dysfunktion gegenüber (79). Deshalb und aufgrund der Entwicklung von gut verträglichen, blutdrucksenkenden Medikamenten, wurde die Methode im Laufe der Zeit verlassen.

2.4.2 Interventionelle RDN

Aufgrund der zu erreichenden Blutdrucksenkung und der Reduktion der sympathischen Nervenaktivität ist die Ablation sympathischer renaler Nervenfasern noch immer ein therapeutisch interessanter Ansatz. Mit der katheter-gesteuerten, interventionellen, sympathischen RDN steht inzwischen eine minimal-invasive Behandlungsoption zur Verfügung. Sie führt zu einer selektiven renalen Sympathektomie der efferenten und afferenten Fasern, die gemeinsam in der Adventitia der Nierenarterien verlaufen. Die Ablation der Sympathikusnerven kann über eine Abnahme der Sympathikusaktivität und damit einer Reduktion der oben beschriebenen Mechanismen zu einer Blutdrucksenkung führen (28).

2.4.3 Klinische Studien

Symplicity HTN-1 Studie

Die im Jahr 2009 veröffentlichte Symplicity HTN-1 Studie ist die „Proof-of-Concept“ Studie zur RDN. Sie beschreibt erste Erfahrungen mit der RDN bei hypertensiven Patienten (42). Im Zeitraum von Juni 2007 bis November 2008 wurden 45 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie einer RDN unterzogen. Als primäre Endpunkte wurden die blutdrucksenkende Wirkung und die Sicherheit des Verfahrens definiert. Dabei wurden die peri-prozedurale sowie die Langzeitsicherheit der Intervention untersucht. Sekundärer Endpunkt war die post-prozedurale Nierenfunktion. Um die Effektivität der efferenten sympathischen RDN zu überprüfen, wurde mittels der „isotopen, dilutions-renalen Noradrenalin Spillover-Methode“

die Noradrenalinfreisetzung gemessen (18, 77). Die Messung erfolgte unmittelbar vor und 25 bis 30 Tage nach dem Eingriff bei zehn Studienteilnehmern (42). Vor der RDN lag der durchschnittliche Blutdruck der Patienten trotz der Einnahme von durchschnittlich 4,7 antihypertensiven Medikamenten bei 177/101 mmHg (42). Bereits nach einem Monat reduzierten sich der SBP und der DBP signifikant um 14 bzw. 10 mmHg. Bei der Verlaufsuntersuchung nach zwölf Monaten hatte sich eine Blutdrucksenkung um 27/ 17 mmHg eingestellt ($p = 0,026$ für systolisch, $p = 0,027$ für diastolisch). Die Reduktion der Sympathikusaktivität konnte durch eine signifikante Abnahme der renalen Noradrenalin Spillover-Rate um 47% nachgewiesen werden. Diese korrelierte mit der gemessenen Blutdrucksenkung nach sechs Monaten (42, 56). Ein erneuter Anstieg des Blutdruckes wurde während des Studienzeitraumes von 36 Monaten auch in der 2014 veröffentlichten finalen Nachbeobachtung nicht dokumentiert (43). Die Behandlung verlief bei 43 der 45 behandelten Patienten ohne Komplikationen (42). Bei einem Patienten trat während der Katheterplatzierung und vor Applikation der Radiofrequenzenergie eine Dissektion der Nierenarterie auf. Die RDN wurde daraufhin abgebrochen und die Nierenarterien-dissektion mittels Stent behandelt (42). Bei einem anderen Patienten trat ein Pseudoaneurysma am femoralen Gefäßzugang auf. 18 der behandelten Patienten erhielten etwa zwei bis vier Wochen nach der Prozedur Nachsorgeuntersuchungen mittels Angiographien (42). Diese zeigten bei allen untersuchten Patienten keine Hinweise auf eine Nierenarterienstenose oder andere pathologische Veränderungen im Interventionsgebiet (42). Auch sechs Monate nach der Prozedur erfolgte bei 14 der behandelten Patienten eine Nachsorgeuntersuchung mittels Magnetresonanz-Angiographie. Diese Verlaufskontrollen zeigten ebenfalls keine Beeinträchtigungen infolge der Prozedur in den behandelten Lokalisationen (42).

Symplicity HTN-2 Studie

In der randomisierten und kontrollierten Symplicity HTN-2 Studie wurden von Juni 2009 bis Januar 2010 106 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie untersucht (SBP ≥ 160 mmHg, ≥ 150 mmHg bei Patienten mit Diabetes Typ 2) (19). Die Studienteilnehmer wurden 1:1 in eine Behandlungs- und in eine Kontrollgruppe randomisiert. Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde die Änderung des SBP in der Praxismessung nach sechs Monaten definiert. Trotz der Einnahme von 5,2 antihypertensiven Medikamenten lag der durchschnittliche Praxis-SBP aller Studienteilnehmer zu Untersuchungsbeginn bei 178/96 mmHg (56). Bei der Behandlungsgruppe reduzierte sich der Blutdruck in der Praxismessung sechs Monate nach dem Eingriff um 32/12 mmHg ($p < 0,0001$). Bei den Patienten der Kontrollgruppe stellte sich

keine Blutdruckänderung ein (19). Auch in der Analyse des häuslich gemessenen Blutdrucks zeigte sich bei der Behandlungsgruppe eine Reduktion um 20/12 mmHg, wohingegen es bei der Kontrollgruppe zu einer nicht signifikanten, diskreten Zunahme der Blutdruckwerte um 2/0 mmHg kam (19). In dieser Studie traten keine schwerwiegenden Komplikationen im Zusammenhang mit dem Kathetersystem oder der Prozedur auf. Ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen des Verfahrens konnte zwischen den beiden Gruppen nicht beobachtet werden (19).

Symplivity HTN-3 Studie

Die im April 2014 veröffentlichte prospektive, randomisierte und Plazebo-kontrollierte Symplivity HTN-3 Studie wurde im Gegensatz zu HTN-1 und HTN-2 doppel-blind durchgeführt (6). 535 Patienten mit schwerer therapieresistenter Hypertonie wurden dabei 2:1 in eine Behandlungs-(RDN-Gruppe) und in eine Kontrollgruppe (Scheingruppe) randomisiert. Bei der Behandlungsgruppe wurde die RDN durchgeführt. Bei der verblindeten Kontrollgruppe hingegen wurden die Patienten ebenfalls analgosediert, angiographiert und verblieben im Schnitt für 56 Minuten mit Kopfhörern und Sonnenbrillen im Herzkatheterlabor. Es erfolgte jedoch keine Verödung der sympathischen Nervenfasern. Zur Prüfung der Effizienz des Verfahrens wurde als primärer Endpunkt die Änderung des SBP nach sechs Monaten festgelegt, als sekundärer Endpunkt war die Änderung im mittleren 24h-SBP in der ambulanten Messung definiert. Ziel war es, eine Differenz von 5 mmHg im SBP zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe zu erreichen. Der primäre Endpunkt zur Prüfung der Sicherheit des Verfahrens beinhaltete Todesfälle, terminale Niereninsuffizienz, thromboembolische Ereignisse, renovaskuläre Komplikationen, eine oder mehrere hypertensive Krisen einen Monat nach dem Eingriff oder eine neu aufgetretene Nierenarterienstenose >70% sechs Monate nach der RDN. Bei der Behandlungsgruppe kam es zu einer durchschnittlichen Reduktion des SBP um $-14,1 \pm 23,9$ mmHg, in der Scheingruppe um $-11,7 \pm 26,0$ mmHg ($p < 0,001$ für beide verglichen mit den Werten vor der Prozedur). Die Differenz zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe betrug dabei $-2,4$ mmHg (95% Konfidenzintervall, $-6,9$ zu $2,1$; $p = 0,26$ für eine Überlegenheit mit einer Differenz von 5 mmHg) (6). Im Vergleich zwischen der Behandlungs- mit der Scheingruppe konnte bei dieser verblindeten Studie somit keine signifikante Reduktion des Blutdrucks bei therapieresistenten Patienten gezeigt werden. Zudem wurden keine signifikanten Unterschiede in der Sicherheit des Verfahrens zwischen den beiden Gruppen detektiert. Somit wurden die primären Endpunkte zur Prüfung der Sicherheit des Verfahrens erreicht (6).

Die genannten Ergebnisse der Symplicity HTN-3 Studie gaben Anlass zu einer Vielzahl weiterer Studien, die teilweise bereits veröffentlicht sind oder sich noch in der Planung befinden. Ziel dabei ist die Effektivität des Verfahrens möglichst detailliert zu untersuchen und mögliche Fehlerquellen ausfindig zu machen und damit in Zukunft unterbinden zu können (51).

DENERHTN-Studie

Die DENERHTN-Studie wurde zu Beginn des Jahres 2015 veröffentlicht. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, open-label, randomisierte und kontrollierte Studie, die 101 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie untersuchte (3). Die Patienten wurden in diesem Zusammenhang in zwei Gruppen (1:1) unterteilt. Die erste Gruppe (n=48) erhielt zusätzlich zu einer intensivierten medikamentösen Therapie eine RDN (RDN-Gruppe), die zweite Gruppe (n=53) ausschließlich eine medikamentöse Behandlung (Kontrollgruppe). Nach sechs Monaten zeigte sich, dass die RDN-Gruppe eine signifikant höhere Senkung des ambulanten Tages-, Nacht- und 24h-SBP aufweisen konnte, als die Kontrollgruppe. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen betrug dabei -5,9 mmHg ($p = 0,0329$), womit der primäre Effektivitätsendpunkt erreicht wurde (3). Die Anzahl antihypertensiver Medikamente sowie die Therapieadhärenz zwischen den beiden Gruppen waren nach sechs Monaten vergleichbar (3).

Prague-15 Studie

Die prospektive, randomisierte, open-label, multizentrische Prague-15 Studie wurde im November 2014 veröffentlicht (74). Sie untersuchte die Effektivität einer katheter-basierten RDN bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie im Vergleich zu einer intensivierten Pharmakotherapie, die eine Behandlung mit Spironolacton beinhaltete (74). Die 106 untersuchten Patienten wurden dabei in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie eine RDN (n=52), die zweite ausschließlich eine intensivierte medikamentöse Behandlung (n=54). Der 24h-SBP reduzierte sich in der RDN-Gruppe um 8,6 mmHg ($p < 0,001$) und in der Kontrollgruppe um 8,1 mmHg ($p = 0,001$) (74). Der Praxis-SBP reduzierte sich um 12,4 mmHg ($p < 0,001$) in der RDN-Gruppe und um 14,3 mmHg ($p < 0,001$) in der Gruppe mit ausschließlich medikamentöser Therapie. Die in diesem Zusammenhang erzielten Ergebnisse konnten keine signifikanten Unterschiede der Blutdrucksenkung zwischen den beiden Gruppen aufzeigen. Allerdings zeigte sich, dass nach sechs Monaten ein signifikant erhöhter Bedarf an antihypertensiven Medikamenten bei der Kontrollgruppe gegenüber der RDN-Gruppe zu beobachten war (+0,3 Medikamente; $p < 0,001$). Zusätzlich wurde bei der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg des Serum-

Kreatinins und eine gleichzeitige Reduktion der Kreatinin-Clearance beobachtet. Diese Veränderungen konnten in der RDN-Gruppe in dieser Form nicht nachgewiesen werden (74).

The Global Symplicity Register

Bei dem Global Symplicity Register handelt es sich um ein prospektives, open-label, multizentrisches Register (9). Die ersten Ergebnisse davon wurden Anfang des Jahres 2015 veröffentlicht. Die Studie zielt darauf ab, die Sicherheit und Effektivität einer Behandlung mittels interventioneller RDN bei Patienten mit Hypertonie zu untersuchen. Dabei wurden jeweils der Praxis-SBP und 24h-SBP vor, und sechs Monate nach einer RDN gemessen. Die Ergebnisse nach sechs Monaten liegen für 998 Patienten, darunter 323 mit einer schweren Form der arteriellen Hypertonie (≥ 160 mmHg) vor. Die Sicherheit des Verfahrens konnte in diesem Zusammenhang bestätigt werden. Außerdem zeigte sich eine signifikante Senkung des Praxis-SBP nach sechs Monaten um $11,6 \pm 25,3$ mmHg ($p < 0,001$) und des 24h-SBP um $6,6 \pm 18,0$ mmHg ($p < 0,001$) (9). Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einer schweren Hypertonie (≥ 160 mmHg) am meisten von einer RDN profitieren konnten (9). Bei diesen Patienten konnte sogar eine Blutdrucksenkung von $20,3 \pm 22,8$ mmHg ($p < 0,001$) des Praxis-SBP und $8,9 \pm 16,9$ mmHg ($p < 0,001$) des 24h-SBP nachgewiesen werden (9).

Leipzig RSD-Studie

Eine im Juni 2015 publizierte randomisierte, schein-kontrollierte Studie befasste sich mit der Effektivität der RDN bei Patienten mit einer mildereren Form der therapieresistenten Hypertonie (Tages-SBP: 135-149 mmHg, Tages-DBP: 90-94 mmHg in der 24h-Messung). Dabei wurden die Patienten 1:1 auf eine RDN-Gruppe und eine invasive Schein-Prozedur-Gruppe randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde die Änderung im 24h-SBP nach sechs Monaten zwischen den beiden Gruppen in der Intension-to-treat Analyse festgelegt. Dieser Endpunkt konnte abschließend nicht erreicht werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Reduktion im 24h-SBP zwischen den beiden analysierten Gruppen (RDN-Gruppe: -7 mmHg, Schein-Gruppe: $-3,5$ mmHg; $p = 0,15$) (15). Wurde eine Per-Protokoll-Analyse durchgeführt und Patienten mit suboptimaler Prozedur ausgeschlossen, zeigte sich eine Überlegenheit der RDN verglichen zur Scheinbehandlung (15).

2.4.4 RDN und Salz

Die Symplicity Studien HTN-1 und HTN-2 konnten zeigen, dass eine RDN bei ausgewählten Patienten mit therapieresistenter Hypertonie den Blutdruck und die sympathische

Nervenaktivität effektiv senken kann (19, 42). Der genaue Mechanismus, wie die RDN den Blutdruck der Patienten beeinflussen kann, ist noch unbekannt. Gründe dafür könnten eine fortschreitende Reduktion im totalen peripheren Gefäßwiderstand oder eine Reduktion der Reninfreisetzung sein (16). Als eine weitere Ursache für die Blutdrucksenkung nach einer renalen Sympathikusdenervation könnte ein vorteilhafter Effekt auf den Wasser- und Salzhaushalt eine bedeutende Rolle spielen. In diesem Zusammenhang zeigten Tierexperimente von DiBona *et al.* eine gesteigerte Natriumausscheidung durch eine renale Sympathikusdenervation im Tiermodell der Ratte (16). Die Tierexperimente basierten auf dem Wissen, dass eine direkte Wirkungsbeziehung zwischen dem autonomen Nervensystem und der Nierenfunktion besteht. Dabei stehen sympathische Nervenendigungen, die Norepinephrin enthalten, in direktem Kontakt mit der peritubulären Basalmembran aller tubulären Segmente und den juxtaglomerulären Zellen der Niere (62). Somit wurde geschlossen, dass eine Änderung in der sympathischen Nervenentladung mit einer Freisetzung von Neurotransmittern einhergeht. Diese bewirken eine erhöhte Rückresorption im renalen Tubulussystem und eine erhöhte Reninfreisetzung. In den erwähnten Tierexperimenten ließ sich diese funktionelle Bedeutung der sympathischen Innervation nachweisen (16). Eine renale Nervenstimulation mit niedriger Frequenz und einer Intensität, welche die GFR und den renalen Blutfluss nicht beeinflusste, führte zu einer reversiblen Verringerung der Natrium- und Wasserausscheidung im Urin der Tiere. Die Versuche wurden dabei an Ratten, Hasen, Schafen und Affen durchgeführt, überall mit ähnlich signifikanten Ergebnissen. Umgekehrt führte eine sympathische RDN zu einem Anstieg der Natrium- und Wasserausscheidung im Urin und zu einer Senkung der renal tubulären Natrium- und Wasserreabsorption im gesamten Nephron. Die GFR und der RBF blieben dabei unverändert (16). Die in diesem Zusammenhang gewonnenen Erkenntnisse waren Anlass die Veränderungen des Salz- und Wasserhaushaltes infolge einer interventionellen RDN im menschlichen Körper detailliert zu betrachten.

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Die hier durchgeführte prospektive Studie beschäftigt sich mit den Auswirkungen der RDN auf die Natriumausscheidung im Urin. Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen erhöhter Natriumausscheidung und post-prozeduraler Blutdruckreduktion besteht. Die Studie umfasst 137 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie, die einer RDN unterzogen worden sind.

3. Methodik

3.1 Patienten

3.1.1 Untersuchte Patienten

Die Studie schloss 137 Patienten ein, die in drei unterschiedlichen Hochdruckzentren (Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar (n=75); Universitätsklinikum Erlangen (n=35); Universitätsklinikum Düsseldorf (n=27)) einer RDN unterzogen wurden.

3.1.2 Allgemeines

Bei allen Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt. Des Weiteren wurden die Vitalparameter bewertet und die Medikation überprüft. Es erfolgte außerdem eine Befragung der Patienten, ob sie ihre gesamte Arzneiverordnung in der festgelegten Dosis eingenommen hatten. Ferner wurden die Studienteilnehmer und Ärzte angewiesen die blutdrucksenkenden Medikamente während des laufenden Studienzeitraumes nicht zu ändern, mit Ausnahme einer medizinischen Indikation. Die Messungen in der vorliegenden Studie wurden als Erweiterung zum Symplicity Protokoll durchgeführt (NCT00664638, NCT00888433, NCT01888315).

3.1.3 Blutdruckmessung

Die Gelegenheits-Blutdruckwerte in der Praxismessung wurden mit einem automatischen, oszillometrischen Blutdruckmessgerät Omron HEM-705 (Omron Healthcare, Vernon Hills, IL, USA) ermittelt. Die Messung erfolgte nach dem Standard der Joint National Committee VII Leitlinien (12). Die Ermittlung des Blutdrucks erfolgte in sitzender Position auf einer Untersuchungsliege mit herabhängenden Beinen. Nach mindestens fünf Minuten Ruhephase erfolgte die Messung an beiden Oberarmen auf Herzhöhe. Im weiteren Verlauf wurde der Arm, an dem sich höhere Blutdruckwerte ergaben, für alle nachfolgenden Ablesungen verwendet. Die Messung wurde jeweils dreimal durchgeführt. Der daraus resultierende Mittelwert wurde für weitere Analysen verwendet. Es wurden jeweils der systolische und der diastolische Blutdruckwert ermittelt.

3.1.4 Einschlusskriterien

Die Patienten waren im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem SBP über dem in den Leitlinien festgelegten Zielbereich (≥ 140 mmHg) trotz bestehender Einnahme von mindestens drei

blutdrucksenkenden Medikamenten in maximaler oder maximal tolerierter Dosis und in geeigneter Kombination inklusive eines Diuretikums (59). Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Studie wurde von den lokalen Ethik-Kommissionen genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Nur Patienten mit stabiler medikamentöser Therapie wurden in die Studie eingeschlossen.

3.1.5 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer GFR <15 ml/min/1,73m² und Patienten mit einer bestehenden Hämodialysetherapie waren von der Studie ausgenommen. Weiterhin wurde bei Patienten mit anatomischer Untauglichkeit der Nierenarterien keine RDN durchgeführt. Ungeeignet war eine Nierenarterie dann, wenn ihre Länge <20 mm betrug und sie einen Durchmesser <4 mm aufwies. Des Weiteren wurden Patienten mit bekannten, therapierbaren, sekundären Ursachen einer Hypertonie nicht in die Studie eingeschlossen.

3.2 Methodik der interventionellen RDN

3.2.1 Kathetersysteme

Derzeit stehen mehrere CE-gekennzeichnete Kathetersysteme für die RDN zur Verfügung. Die meisten Systeme nutzen Radiofrequenzenergie, um die sympathischen Nerven zu veröden. Eine Ausnahme bildet das auf Ultraschall basierende Paradise-Denervation System. Die größte klinische Erfahrung und der längste Nachbeobachtungszeitraum liegen für das Symplicity Renal Denervation Kathetersystem vor (20). Bei den untersuchten Patienten wurde die RDN ausschließlich mit dem Symplicity-Device durchgeführt. Daher wird im Folgenden die Vorgehensweise der RDN anhand dieses Systems beschrieben.

3.2.2 Vorgehensweise der RDN

Die in unserer Studie angewandte katheter-basierte sympathische RDN mit dem Symplicity Flex-System zielte durch Applikation von Hochfrequenzenergie über die Katheterspitze auf eine Verödung sympathischer Fasern in der Adventitia der Nierenarterien ab. Zu Beginn dieses Verfahrens wurde die Arteria femoralis in der Leiste punktiert. Über diesen Zugang fand zunächst eine Angiographie der Nierenarterien statt, um die Gefäßmorphologie zu untersuchen und eine bedeutsame Nierenarterienstenose auszuschließen (54). Die Nierenarterie sollte eine Länge von >20 mm und einen Durchmesser >4 mm aufweisen (54). Diese Größenordnungen

waren von Relevanz, um einen ausreichenden Blutfluss sowie eine hinreichende Kühlung der Gefäßinnenwand nach der Erwärmung infolge der Ablation zu gewährleisten. Im Anschluss an die Gefäßdarstellung wurde über den perkutanen Zugang mithilfe einer sechs F-Schleuse ein spezieller Ablationskatheter (Simplicity™ Catheter System, Ardian/Medtronic Inc., California, USA) in die Arteria renalis eingebracht. Der Katheter wurde unter Röntgendurchleuchtung und unter Benutzung eines Führungskatheters (z.B. „Renal Double Curve“ oder „Left internal mammary artery“- Führungskatheter) soweit in den Hauptstamm der Arteria renalis vorgeschoben bis er distal der ersten Bifurkation lag (20). Die Katheterspitze bestand aus einer röntgen-dichten Goldelektrode. Diese erleichterte die Positionierung des Katheters unter Röntgenkontrolle. Anschließend wurde der Ablationskatheter mit einem Radiofrequenz-Generator verbunden. Dieser maß die Temperatur und die Impedanz während des Eingriffs. Die Radiofrequenzablation erfolgte über die Katheterspitze durch die Abgabe von Ablationsenergie. Die Verödung der sympathischen Nervenfasern in der Adventitia fand an mehr als vier Punkten pro Nierengefäß in den Positionen Pars superior, posterior, inferior und anterior statt. Während der Ablation wurde die Kathetersonde langsam von distal nach proximal zurückgezogen. Dabei wurden die Verödungspunkte unterbrochen und spiralförmig über den Kreisumfang des Gefäßes verteilt. Die Punkte sollten sich im Abstand von mindestens 5 mm voneinander befinden (56). Die Katheterspitze gab ausschließlich an den Ablationspunkten hochfrequenten Strom ab. Durch einen Algorithmus im Generator wurde aus der gemessenen Temperatur und Impedanz die applizierte Energiemenge berechnet. Diese betrug pro Ablationspunkt maximal 8 Watt und war auf 120 Sekunden limitiert. Die Abgabe dieser Ablationsenergie führte zu einer fokalen Erwärmung der Gefäßwand von 45 auf maximal 70°C. Die Wärmeabgabe sorgte für die Verödung und infolgedessen für die dauerhafte Unterbrechung der sympathischen Nervenfasern in der Adventitia der Nierengefäße. Für die Kühlung im Gefäßlumen sorgte der hohe intraluminale Blutfluss. Im Anschluss erfolgte die Prozedur an der kontralateralen Niere. Die Patienten sollten während der interventionellen Prozedur eine systemische Antikoagulation erhalten, wobei eine aktivierte Koagulationszeit von über 250 Sekunden angestrebt wurde. Dazu wurde ihnen begleitend unfraktioniertes Heparin verabreicht. Der Eingriff der RDN an beiden Nierengefäßen dauerte ungefähr 30 bis 45 Minuten. In den folgenden vier Wochen nach der RDN sollten die Patienten einmal täglich eine Thrombozytenaggregationshemmung (ASS) erhalten. Nach der RDN waren in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen notwendig. Dazu wurden die Patienten einen Monat nach dem Eingriff und danach nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten umfassend untersucht.

Alle RDN Eingriffe und die anschließenden Nachsorgeuntersuchungen wurden im Zeitraum von Februar 2011 bis Oktober 2012 durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der Gelegenheits-Blutdruckmessungen in den Folgeuntersuchungen nach sechs Monaten wurden die Patienten in eine „Responder-Gruppe“ (SBP Reduktion ≥ 10 mmHg) und eine „Non-Responder-Gruppe“ (SBP Reduktion < 10 mmHg) unterteilt.

3.3 Bestimmung der Renin- und der Aldosteronkonzentrationen

Die Reninkonzentrationen im Plasma wurden mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (Diasorin LIAISON[®]) bestimmt. Die Aldosteronkonzentrationen wurden durch ELISA gemessen (IBL).

3.4 Abschätzung der 24h-Natriumausscheidung

3.4.1 Abschätzung der 24h-Natriumausscheidung über den Urin mit der Kawasaki-Formel

Erklärung und Herleitung der Kawasaki-Formel

Die 24h-Natriumausscheidung im Urin (24HU_{Na}) wurde zu Studienbeginn und sechs Monate danach mit Hilfe der Kawasaki-Formel abgeschätzt. Diese wurde in einer 1993 von Kawasaki *et al.* veröffentlichten Arbeit entwickelt (35). Dabei wurden bei gesunden Probanden der zweite morgendliche Urin (Spot-Urin) und der 24h-Sammelurin analysiert. Die Spot-Urinprobe wurde standardisiert vier Stunden nach der ersten morgendlichen Blasenentleerung in nüchternem Zustand gewonnen.

Der Entwicklung der Kawasaki-Formel lagen folgende Hypothesen zugrunde:

1) *Die Kreatininausscheidung im 24h-Urin kann anhand des Alters, des Körpergewichts, der Körpergröße sowie des Geschlechts der Patienten zuverlässig vorhergesagt werden.*

Diese Hypothese bestätigten Kawasaki *et al.* in einer bereits im Jahre 1991 publizierten Arbeit, in der sie insgesamt 487 Patienten (256 männlich, 231 weiblich) untersuchten (36).

Mit Hilfe einer Regressionsanalyse entwickelten sie folgende Regressionsgleichung:

Männer:

$$P_{Cr} \text{ [mg/d]} = 15,12 \times \text{Gewicht} + 7,39 \times \text{Körpergröße} - 12,63 \times \text{Alter} - 79,90$$

Frauen:

$$P_{Cr} \text{ [mg/d]} = 8,58 \times \text{Gewicht} + 5,09 \times \text{Körpergröße} - 4,72 \times \text{Alter} - 74,95$$

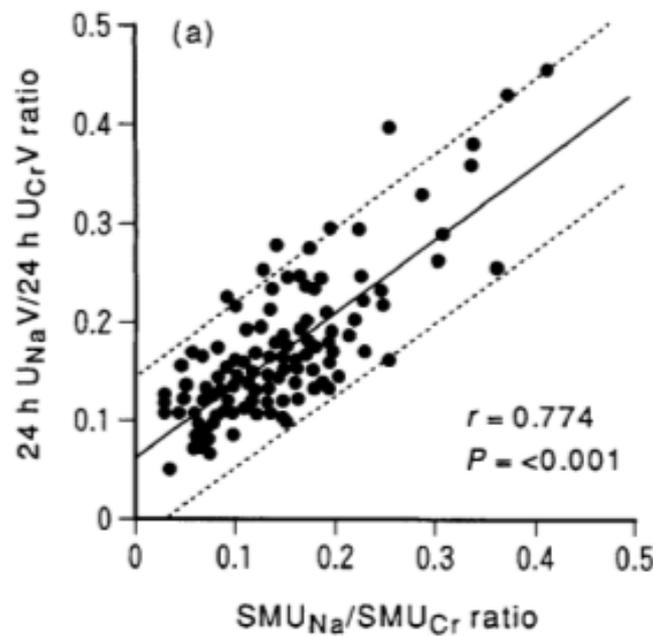
Der mit dieser Gleichung vorhergesagte Wert (= PR_{Cr}) zeigte eine gute Korrelation zu der gemessenen 24h-Kreatininausscheidung (= $24HU_{Cr}$) im Urin dieser Patienten (Korrelationskoeffizienten 0,87 für Männer und 0,73 für Frauen). Hieraus resultiert die Gleichung (1):

$$(1) \quad 24HU_{Cr} \cong PR_{Cr}$$

2) *Der Quotient von Natrium zu Kreatinin im 24h-Urin ($24HU_{Na}/24HU_{Cr}$) ist direkt proportional zum Quotienten der Konzentrationen von Natrium zu Kreatinin in der Spot-Urinprobe (SMU_{Na}/SMU_{Cr}). Gleichung (2):*

$$(2) \quad 24HU_{Na} / 24HU_{Cr} \propto SMU_{Na} / SMU_{Cr}$$

Dies zeigte Kawasaki in einem Kollektiv von 159 klinisch gesunden Individuen, **Abbildung 2**.



Kawasaki T et al., *Clin Exp Pharmacol Physiol* (1993) 20:7-14

Abb. 2: *Der Quotient von Natrium zu Kreatinin im 24h-Urin (24HUNa/24HUCr) ist direkt proportional zum Quotienten der Konzentrationen von Natrium zu Kreatinin in der Spot-Urinprobe (SMUNa/SMUCr).*

3) Gleichung (3) ist die von Kawasaki aus Gleichung (1) und (2) abgeleitete Schlussfolgerung.

Sie ergibt sich nach Auflösen der Gleichung (2) nach der zu berechnenden Variable, der 24h-Natriumausscheidung (24HU_{Na}):

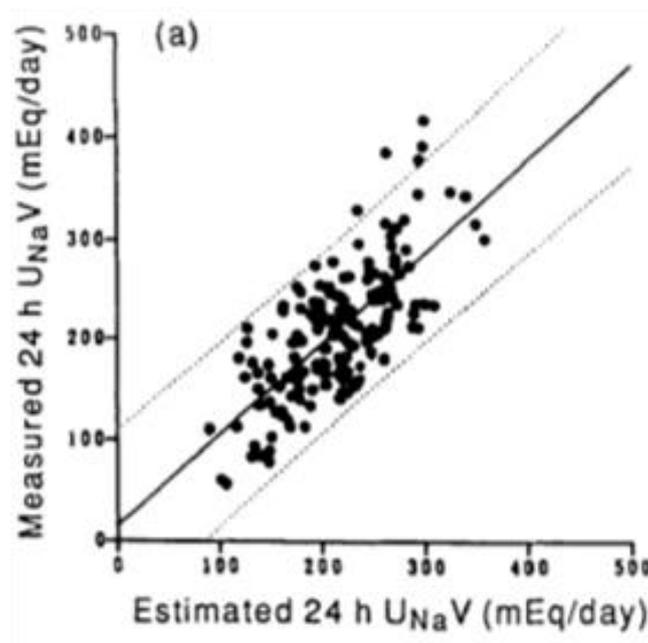
$$24HU_{Na} = SMU_{Na} / SMU_{Cr} \times 24HU_{Cr}$$

Ersetzt man nun 24HU_{Cr} durch die nach Gleichung (1) berechnete PR_{Cr} , so ergibt sich die Gleichung (3):

$$(3) \quad 24\text{HU}_{\text{Na}} = \text{SMU}_{\text{Na}} / \text{SMU}_{\text{Cr}} \times \text{PR}_{\text{Cr}}$$

Sie beschreibt somit die direkte Proportionalität zwischen der 24h-Natriumausscheidung im Urin (24HU_{Na}) zu dem Verhältnis von Natrium zu Kreatinin in der Spot-Urinprobe ($\text{SMU}_{\text{Na}} / \text{SMU}_{\text{Cr}}$) multipliziert mit dem Vorhersagewert der 24h-Kreatininausscheidung im Urin (= PR_{Cr}).

Letztlich zeigten die Autoren, dass die mit Hilfe der Gleichung (3) berechnete Natriumausscheidung mit der gemessenen 24h-Natriumausscheidung im Urin bei den 159 untersuchten Patienten signifikant korreliert, **Abbildung 3**.



Kawasaki T et al., Clin Exp Pharmacol Physiol (1993) 20:7-14

Abb. 3 Die mit der Gleichung (3) berechnete 24h-Natriumausscheidung korreliert signifikant mit der gemessenen 24h-Natriumausscheidung im Urin bei den 159 untersuchten Patienten.

Nach logarithmischer Transformation und erneuter Regressionsanalyse ergibt sich die endgültige **Kawaski-Formel**:

$$24\text{HU}_{\text{Na}} \text{ (mmol/d)} = 16,3 \times [(\text{SMU}_{\text{Na}} / \text{SMU}_{\text{Cr}}) \times \text{PR}_{\text{Cr}}]^{0,5}$$

Zusammenfassung und Übertragung auf die aktuelle Arbeit

Anhand der oben beschriebenen Studienergebnisse ließ sich ableiten, dass die Spot-Urinprobe und die Anwendung der Kawasaki-Formel eine valide Methode darstellt, um die innerhalb von 24 Stunden ausgeschiedene Natriumkonzentration im Urin abzuschätzen, ohne den 24h-Urin sammeln zu müssen (35). Für die Abschätzung der Natriumausscheidung mithilfe der Kawasaki-Formel werden somit die Konzentrationen von Natrium- und Kreatinin in der Morgenurinprobe sowie folgende Parameter benötigt: Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht der Patienten. Diese Vorgehensweise wurde in der vorliegenden Studie zur Abschätzung der Natriumausscheidung angewendet. Dazu wurden die genannten Charakteristika der Patienten vor und sechs Monate nach der RDN bestimmt. Somit konnte die Natriumausscheidung der Patienten vor und nach dem interventionellen Eingriff abgeschätzt werden.

3.4.2 Anwendung der Kawasaki-Formel bei antihypertensiven Patienten

Eine weiterführende Untersuchung der Spot-Urinmethode erfolgte in der Studie von Kawamura *et al* (33). Es wurde der Frage nachgegangen, ob die Kawasaki-Formel auch bei Patienten mit blutdrucksenkender Medikation zuverlässig anwendbar ist. Da antihypertensive Medikamente wie zum Beispiel Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Diuretika eine natriuretische Wirkung und α -Blocker eine anti-natriuretische Wirkung haben, wurde vermutet, dass die Medikamente Einfluss auf die Natriumausscheidung nehmen könnten (37). Im Gegensatz zu der von Kawasaki *et al.* publizierten Studie, in welcher nur gesunde Individuen ohne eine regelmäßige blutdrucksenkende Medikation teilnahmen, waren in dieser weiterführenden Studie Patienten mit antihypertensiver Therapie eingeschlossen (35). Dabei wurden zwei Versuchsgruppen gebildet. Die erste Gruppe bestand aus Bluthochdruckpatienten unter oraler antihypertensiver Medikation. Die Vergleichsgruppe, die ebenfalls aus Hypertonikern bestand, wurde nicht antihypertensiv therapiert. Bei beiden Gruppen wurde in einem bestimmten

Zeitraum der tägliche Salzkonsum über die Nahrung abgeschätzt. Bei allen Studienteilnehmern war die Natriumchloridaufnahme auf 7 g/d beschränkt. Wird die tägliche Natriumausscheidung mit der täglichen Natriumaufnahme über die Nahrung als gleich angesehen, kann die tägliche Natriumaufnahme ebenfalls mit der Kawasaki-Formel abgeschätzt werden. Diese Erkenntnis wurde der Studie zugrunde gelegt und setzte die tägliche Natriumausscheidung über den Urin mit der Natriumeinnahme innerhalb von 24 Stunden gleich (33). Hierbei korrelierten die mit Hilfe der Kawasaki-Formel abgeschätzte Natriumausscheidung und die geschätzte tägliche Salzaufnahme in beiden Gruppen signifikant.

Zusammenfassend konnte anhand der von Kawamura *et al.* veröffentlichten Studie somit nachgewiesen werden, dass die Kawasaki-Formel auch bei Patienten unter antihypertensiver Therapie eine zuverlässige Abschätzung der 24h-Natriumausscheidung gewährleistet (33).

3.4.3 Untersuchung der Nierenfunktion

Der Effekt der RDN auf die Nierenfunktion wurde vor dem Eingriff und sechs Monate danach bei allen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion definiert und anhand der National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Kriterien (Cystatin C GFR <90 ml/min) analysiert (45). Die innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschiedene Natriummenge wurde für die mittels Cystatin C abgeschätzte GFR korrigiert, um eine Verzerrung durch eine zugrundeliegende Niereninsuffizienz zu verhindern. Des Weiteren wurde die fraktionelle Natriumausscheidung berechnet, um einen tubulären Schaden auszuschließen. Die fraktionelle Natriumausscheidung gibt an, welcher Anteil des Natriums, das von den Glomeruli als Primärharn filtriert wird, letztendlich mit dem Urin wieder ausgeschieden wird (4).

3.5 Statistische Analysen

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) aufgeführt, sofern nicht anders festgelegt. Statistische Vergleiche für stetige Variablen wurden mit den passenden Tests durchgeführt. Je nach Eignung wurde der T-Test für verbundene Stichproben, die Varianzanalyse (ANOVA) oder der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Kategorische Variablen wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests oder des Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Signifikanztests wurden zweiseitig mit $p < 0,05$ als signifikant angesehen. Alle

statistischen Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware SPSS (Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) ausgewertet.

4. Ergebnisse

137 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie (Durchschnittsalter von 63 ± 1 Jahren) waren in die Studie eingeschlossen. Die Charakteristika der Patienten bei Studienbeginn sind in **Tabelle 1** abgebildet.

Tabelle 1. Die Charakteristika der Patienten bei Studienbeginn.

| | Alle Patienten (n=137) |
|--------------------------------------|------------------------|
| Alter (Jahre) | 63 ± 1 |
| Männlich | 86 (63%) |
| BMI (kg/m ²) | $30,4 \pm 0,4$ |
| Praxis-SBP (mmHg) | 171 ± 2 |
| Praxis-DBP (mmHg) | 93 ± 1 |
| Praxis-Herzfrequenz (bpm) | 70 ± 1 |
| Koronare Herzkrankheit | 30 (22%) |
| Hypercholesterinämie | 60 (44%) |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 53 (39%) |
| Anzahl antihypertensiver Medikamente | $5,2 \pm 0,1$ |
| ACE-Hemmer/ARB | 125 (91%) |
| Betablocker | 109 (80%) |
| Kalziumantagonisten | 105 (77%) |
| Diuretika | 115 (84%) |
| Aldosteronrezeptorantagonisten | 23 (17%) |
| Sympatholytika | 72 (53%) |

Trotz der Einnahme von durchschnittlich $5,2 \pm 0,1$ antihypertensiven Medikamenten betrug der durchschnittliche Praxis-SBP 171 ± 2 mmHg und der Praxis-DBP 93 ± 1 mmHg bei einer Praxis-Herzfrequenz von 70 ± 1 bpm. Bei allen Patienten verlief die Sympathikusdenervation an der Niere ohne Komplikationen. Sechs Monate nach der Intervention reduzierte sich bei den Studienteilnehmern der Praxis-SBP um 18 ± 2 mmHg ($p < 0,001$) und der Praxis-DBP um 10 ± 1 mmHg ($p < 0,001$). Die Praxis-Herzfrequenz verringerte sich um 3 ± 1 bpm ($p = 0,008$). Dabei wurden keine signifikanten Veränderungen der Nierenfunktion beobachtet, welche mittels Cystatin C GFR gemessen wurde (**Tabelle 2**).

Tabelle 2. Veränderungen zwischen Studieneinschluss und sechs Monate nach RDN.

| | Alle Patienten | | | | |
|---|------------------------|----------------------|----------|-----|---------|
| | Studien- einschluss | 6 Monate nach RDN | Δ | n | P-Werte |
| Praxis-SBP (mmHg) | 171 ± 2 | 153 ± 2 | -18 | 137 | < 0,001 |
| Praxis-DBP (mmHg) | 93 ± 1 | 83 ± 2 | -10 | 137 | < 0,001 |
| Praxis-Herzfrequenz (bpm) | 70 ± 1 | 67 ± 1 | -3 | 137 | 0,008 |
| Anzahl antihypertensiver Medikamente | $5,2 \pm 0,1$ | $5,2 \pm 0,1$ | 0 | 137 | 0,947 |
| Reduktion antihypertensiver Medikamente (Anzahl der Patienten) | | 10 | | 137 | |
| Anstieg antihypertensiver Medikamente (Anzahl der Patienten) | | 11 | | 137 | |
| Plasma-Aldosteron-Konzentration (pg/ml) | 138 ± 8 | 150 ± 8 | +12 | 67 | 0,06 |
| Plasma-Renin-Konzentration (pg/ml) | 95 ± 33 | 92 ± 32 | -3 | 67 | 0,669 |
| Cystatin C GFR (ml/min/1,73m ²) | 72 ± 3 | 69 ± 3 | -3 | 78 | 0,062 |
| KDOQI 1 (GFR ≥ 90 ml/min/1,73m ²) | 21 | 20 | -1 | | 0,567 |
| KDOQI 4-5 (GFR ≥ 90 ml/min/1,73m ²) | 27 | 24 | -3 | | 0,567 |
| Urin-Kreatinin-Konzentration (mg/dl) | 97 ± 5 | 85 ± 5 | -12 | 137 | 0,037 |

Änderung wichtiger Parameter zwischen Studieneinschluss und sechs Monate nach RDN. Es wurden keine signifikanten Veränderungen der Nierenfunktion beobachtet, welche mittels Cystatin C GFR gemessen wurde.

4.1 Natriumausscheidung

Die mittels der Kawasaki-Formel abgeschätzte, durchschnittliche Natriumausscheidung im 24h-Urin zum Studienbeginn betrug 236 ± 9 mmol/d. Nach sechs Monaten steigerte sich die Natriumausscheidung um 13% auf 268 ± 9 mmol/d ($p = 0,003$) (**Abbildung 4A**). Dieser Anstieg der Natriumausscheidung im Urin blieb auch nach Adjustierung für die Cystatin C GFR

signifikant ($3,3 \pm 0,33$ vor der RDN vs. $4,2 \pm 0,32$ mmol/d/ml/min nach sechs Monaten, $p < 0,001$) (**Abbildung 4B**). Diese Resultate gingen mit einer signifikanten Steigerung der fraktionellen Natriumausscheidung einher ($1,19 \pm 0,11$ vor der RDN vs. $1,64 \pm 0,14\%$ nach sechs Monaten, $p < 0,001$) (**Abbildung 4C**).

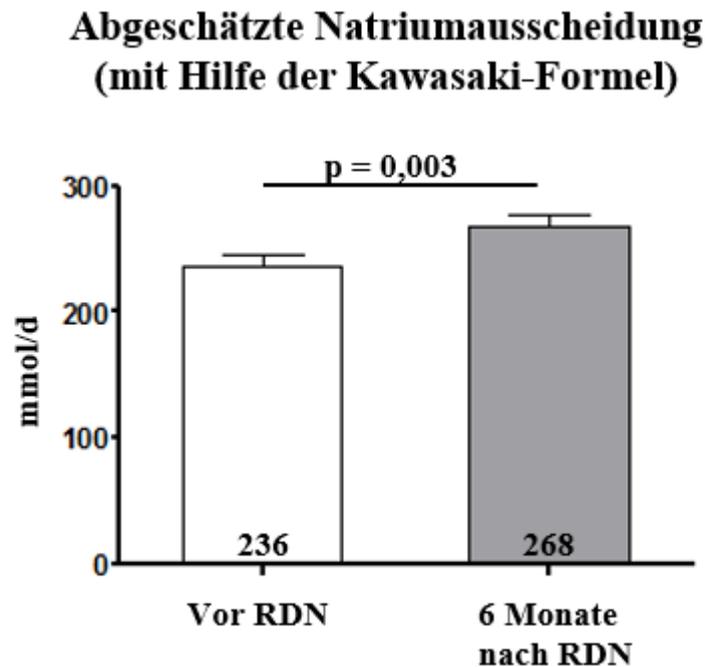


Abb. 4A Natriumausscheidung im Urin vor und sechs Monate nach RDN.

Abgeschätzte Natriumausscheidung (nach Adjustierung für die Cystatin C GFR)

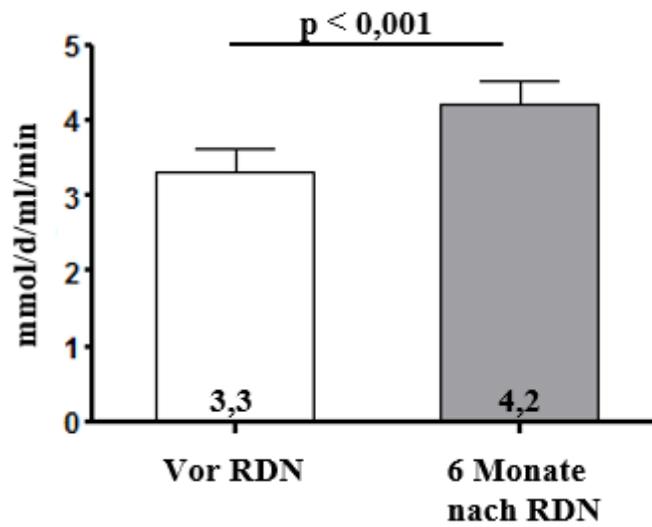


Abb. 4B Der beobachtete Anstieg der Natriumausscheidung im Urin blieb auch nach Adjustierung für die Cystatin C GFR signifikant.

Abgeschätzte Natriumausscheidung (Fraktionelle Natriumausscheidung)

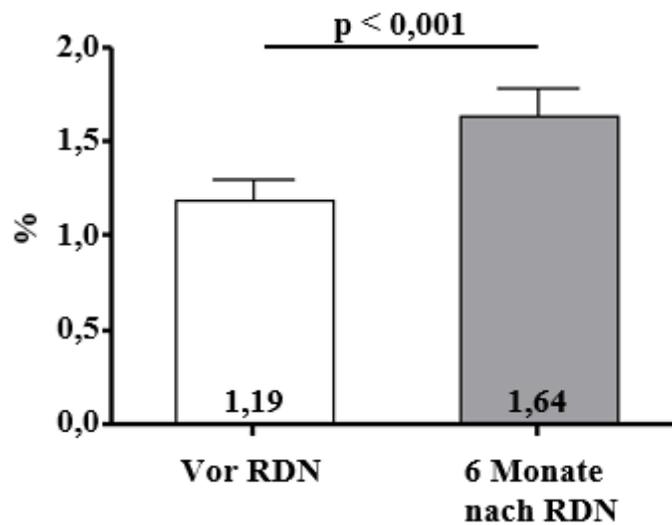


Abb. 4C Diese Resultate gingen mit einer signifikanten Steigerung der fraktionellen Natriumausscheidung einher.

4.2 Einfluss antihypertensiver Medikamente

Patienten und Ärzte wurden angehalten, die blutdrucksenkende Medikation während des Studienzeitraumes nicht zu ändern. Dennoch wurde die antihypertensive Therapie bei zehn Patienten reduziert (7%). Gründe hierfür waren kontinuierliche Blutdrücke unter dem jeweiligen Zielblutdruck oder die Entwicklung einer symptomatischen Hypotonie. Ein Ausschluss der Patienten, bei denen sich die Medikation in den Monaten nach der Prozedur änderte, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die beobachteten Resultate in Bezug auf den Anstieg der Natriumausscheidung nach der RDN. Um eine Verzerrung durch die antihypertensive Medikation auszuschließen, wurde ergänzend eine Subanalyse vorgenommen. Diese untersuchte die Natriumausscheidung bei Patienten in Bezug auf die Einnahme von Substanzen mit relevanter Wirkung auf die Natriumausscheidung im Urin. Typische Substanzen in diesem Zusammenhang sind Diuretika und Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA). Insgesamt wurden 115 Patienten (84%) der 137 Studienteilnehmer mit Diuretika behandelt, während 23 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs (17%) MRA einnahmen. Die Einnahme dieser Substanzen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Natriumausscheidung bei Studieneinschluss und auf den nach sechs Monaten beobachteten Anstieg (**Abbildungen 5A und B**).

Abgeschätzte Natriumausscheidung (mit Hilfe der Kawasaki-Formel)

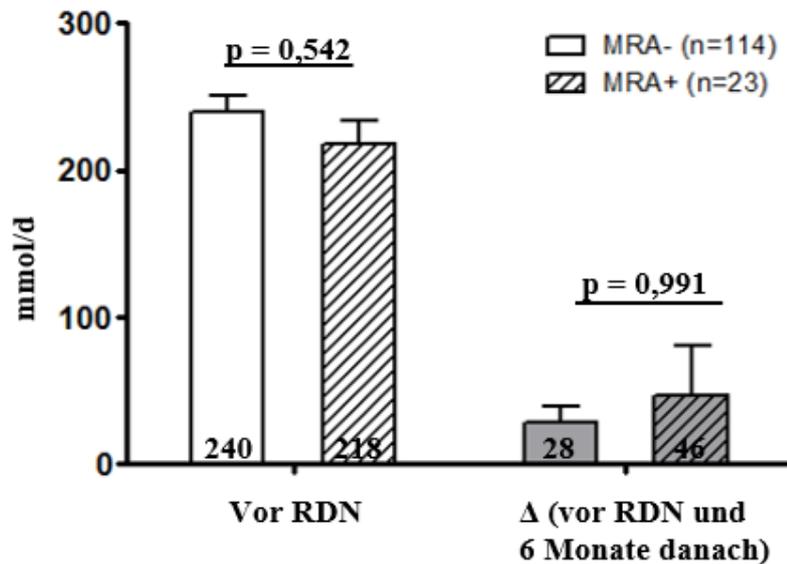


Abb. 5A

Abgeschätzte Natriumausscheidung (mit Hilfe der Kawasaki-Formel)

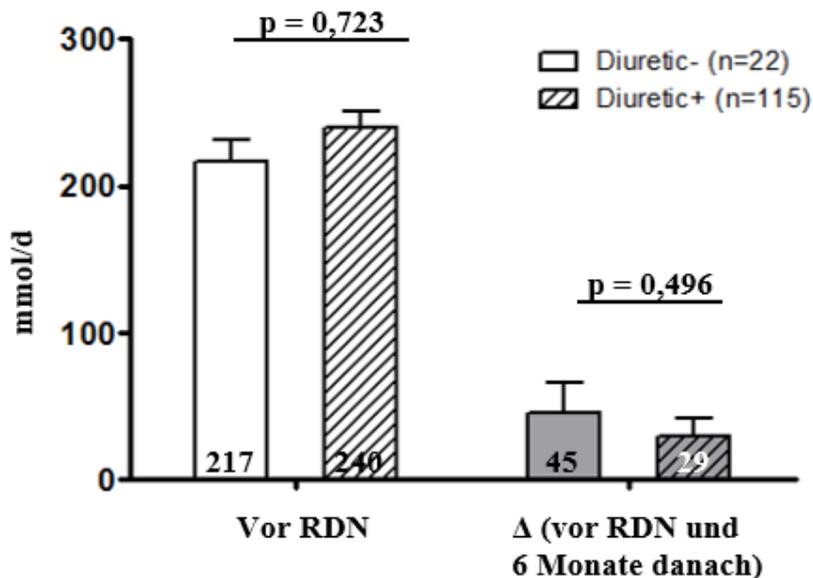


Abb. 5B Geschätzte Natriumausscheidung der Patienten stratifiziert nach der Einnahme von **A**: MRA und **B**: Diuretika. Die Einnahme dieser antihypertensiven Medikamente hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Natriumausscheidung bei Studieneinschluss und auf den nach sechs Monaten beobachteten Anstieg.

4.3 Renin und Aldosteron

In einer Subgruppe von Patienten (n=66) wurden die Renin- und Aldosteronkonzentrationen im Plasma gemessen. Dabei war nach sechs Monaten im Vergleich zum Studieneinschluss keine signifikante Änderung der Renin- und Aldosteronkonzentration im Plasma festzustellen (Studieneinschluss: 95 ± 33 pg/ml, sechs Monate nach RDN: 92 ± 32 pg/ml, $p = 0,669$ bzw. Studieneinschluss: 138 ± 8 pg/ml, sechs Monate nach RDN: 150 ± 8 pg/ml; $p = 0,06$). Jedoch konnte man einen Trend in Richtung eines Anstiegs des Aldosterons beobachten. Nach Stratifizierung der Patienten in Tertile hinsichtlich des Ausmaßes der Zunahme der Natriumausscheidung nach der RDN wurden keine Unterschiede in der Aldosteronkonzentration dokumentiert (**Abbildungen 6A und B**).

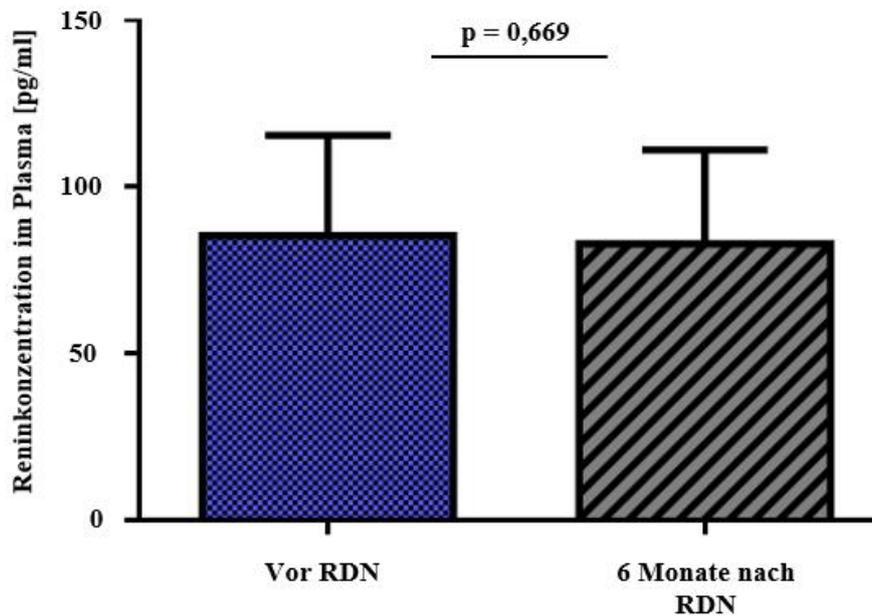


Abb. 6A

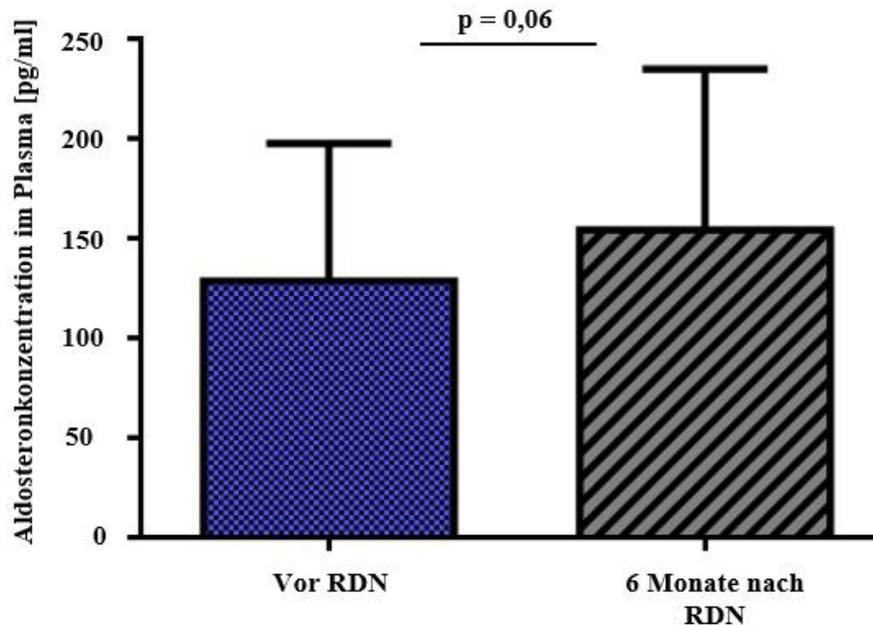


Abb. 6B Nach sechs Monaten war im Vergleich zum Studieneinschluss keine signifikante Änderung der **A**: Renin- und der **B**: Aldosteronkonzentration im Plasma festzustellen. Jedoch konnte man einen Trend in Richtung eines Anstiegs des Aldosterons beobachten.

4.4 Natriumausscheidung und Blutdruckreduktion

Es ergab sich keine Korrelation zwischen Natriumausscheidung und Blutdrucksenkung nach der RDN ($r = 0,101$, $p = 0,246$). Um die Beziehung zwischen Natriumausscheidung und Blutdruckreduktion genauer zu untersuchen, stratifizierten wir die Patienten in Tertile entsprechend der nach sechs Monaten erreichten Senkung des SBP. Interessanterweise war der stärkste Anstieg der Natriumausscheidung bei den Patienten in der niedrigsten Tertile der SBP Reduktion zu beobachten (**Abbildung 7A**). Die Subgruppe der Non-Responder (SBP Reduktion <10 mmHg) zeichnete sich durch einen größeren Anstieg der Natriumausscheidung verglichen mit den Respondern aus (**Abbildung 7B**). Auffallend war, dass ein solcher Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Natriumausscheidung nicht beobachtet werden konnte.

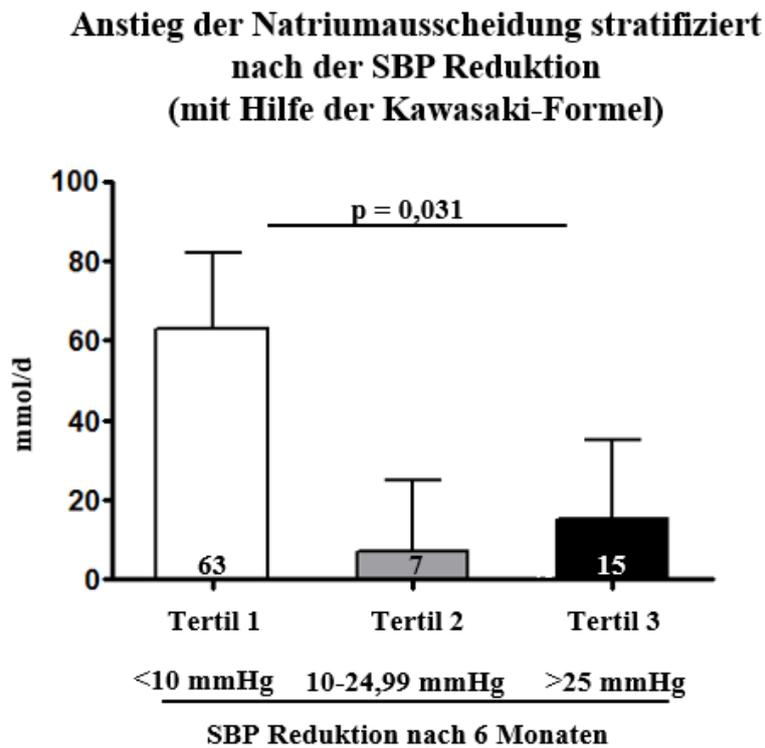


Abb. 7A Natriumausscheidung stratifiziert nach dem Responderstatus der Patienten bezüglich der SBP Reduktion. *Abb. 7A:* Der stärkste Anstieg der Natriumausscheidung war bei den Patienten in der niedrigsten Tertile der SBP Reduktion zu beobachten.

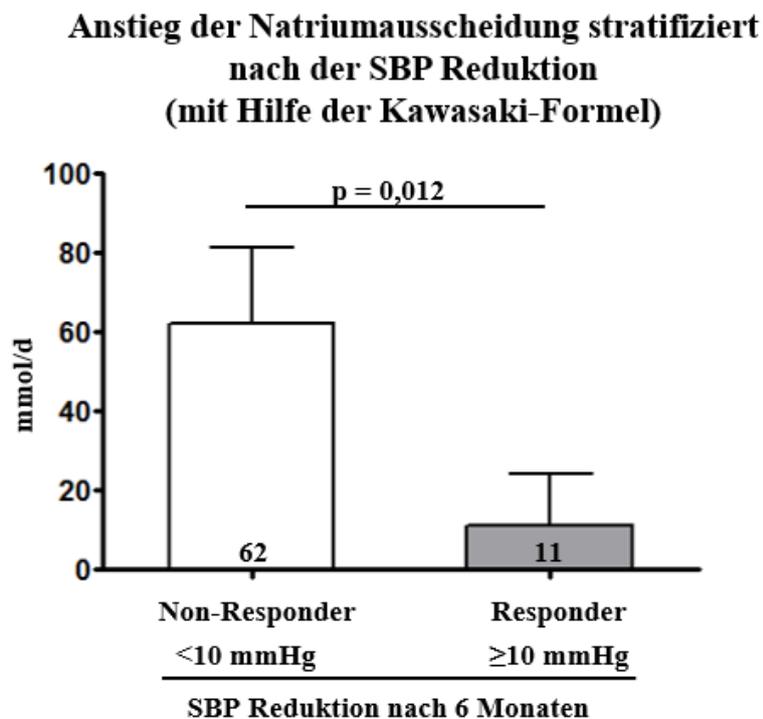


Abb. 7B Die Non-Responder (SBP Reduktion <10 mmHg) zeichneten sich durch einen größeren Anstieg der Natriumausscheidung verglichen mit den Respondern aus.

4.5 Sicherheit des Verfahrens

Die RDN verlief bei den 137 Patienten, die in unserer Studie eingeschlossen waren, ohne Komplikationen. Aufgrund des gemeinsamen Verlaufes von C-Fasern mit den sympathischen Fasern traten bei den Patienten während der RDN diffuse, viszerale Schmerzen auf. Diese Schmerzen sistierten allerdings unmittelbar nach Beendigung der Intervention und konnten durch eine Analgosedierung mit Opiaten und Sedativa auf ein Minimum reduziert werden (56).

5. Diskussion

Die katheter-basierte RDN ist eine interventionelle Methode, die bei therapieresistenter Hypertonie zu einer Blutdruckreduktion führen kann (6, 19, 42, 88). Der genaue Mechanismus der Blutdruckreduktion ist jedoch bisher noch nicht endgültig verstanden (50). Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die RDN die Natriumausscheidung bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie signifikant steigert. Dieser Effekt war auch nach Korrektur für die Nierenfunktion sowie nach Berücksichtigung der diuretischen und antihypertensiven Therapie nachzuweisen. Untersucht wurde die chronische Natriumausscheidung, welche sechs Monate nach Durchführung der RDN mit Hilfe der Kawasaki-Formel abgeschätzt wurde.

Die Überaktivität des sympathischen Nervensystems spielt in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie eine wesentliche Rolle (80). Experimentelle Studien zeigten, dass die gezielte Stimulation der sympathischen Nerven der Niere die Natriumausscheidung verringert und die tubuläre Natriumresorption in der Niere steigert (16). Der Effekt der sympathischen Aktivierung auf die Natriumhomöostase in der Niere ist vorwiegend durch zwei Neuroeffektoren vermittelt. Zum einen bewirkt die Stimulation von α_{1B} -Adrenorezeptoren in den tubulären Epithelzellen die direkte Stimulation tubulärer Natriumretention in der Niere. Zum anderen aktivieren β_1 -Rezeptoren juxtaglomeruläre Zellen. Dies führt zu einer gesteigerten Reninfreisetzung. Dadurch wird über eine nachfolgende Aktivierung der Aldosteronsynthese wiederum eine gesteigerte Natriumrückresorption bewirkt (16). Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass eine vermehrte Aufnahme von Natrium einen ungünstigen Effekt auf den Blutdruck hat (1, 75). Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie sind besonders salzempfindlich. Sie weisen nach einer salzarmen Diät eine deutlich größere Reduktion des Blutdrucks auf, als Patienten mit kontrollierter arterieller Hypertonie (71).

Die RDN kann bei einigen Patienten mit therapieresistenter Hypertonie wirksam den Praxisblutdruck (6, 9, 19, 42, 88), den 24h-Blutdruck (3, 9, 55) und die sympathische Nervenaktivierung senken (27). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die experimentelle, operative und chemische RDN die Natriumausscheidung steigern kann (16).

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie zeigen eine signifikante Erhöhung der abgeschätzten Natriumausscheidung sechs Monate nach katheter-basierter RDN bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Die Abschätzung erfolgte mittels der Kawasaki-Formel. Vorteil dieses Verfahrens im Gegensatz zur direkten Messung des 24h-Sammelurins ist

hauptsächlich eine höhere Reliabilität im klinischen Setting. Das Sammeln von Urin über 24 Stunden erfordert eine hohe Adhärenz sowie einen höheren logistischen Aufwand sowohl für Patienten als auch für das behandelnde Pflegepersonal. Durch eine einzige abzunehmende Spot-Urinprobe, welche zur Abschätzung der 24h-Natriumausscheidung mittels der Kawasaki-Formel ausreicht, werden Fehler beim Sammeln des Urins über einen relativ langen Zeitraum vermieden und ungenaue Auswertungen, die im klinischen Alltag auftreten können, vorgebeugt. Zudem haben mehrere Studien gezeigt, dass die mittels der Kawasaki-Formel abgeschätzte 24h-Natriumexkretion auch bei Patienten unter antihypertensiver Therapie mit der im 24h-Sammelurin gemessenen Natriumausscheidung korreliert und somit valide angewandt werden kann (34, 35).

Interessanterweise korreliert das Ausmaß der mittels dieser Methode abgeschätzten Natriumausscheidung nicht mit der beobachteten Blutdrucksenkung in Folge der RDN. Non-Responder, also Patienten, die sechs Monate nach RDN eine geringere Reduktion des Praxis-SBP als 10 mmHg hatten, wiesen nach sechs Monaten einen größeren Anstieg in der Natriumausscheidung auf als Responder (Abfall des SBP ≥ 10 mmHg). Diese Resultate sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Non-Responder auf die RDN mit einer überkompensatorischen Steigerung der Natriumzufuhr reagieren. Dies ist möglicherweise einer der Hauptfaktoren, die das geringere Ansprechen dieser Patientengruppe erklären könnten. Dadurch wird wiederum die Frage aufgeworfen, ob eine ernährungsbedingte Natriumrestriktion oder eine verstärkte diuretische Therapie den blutdrucksenkenden Effekt der RDN verstärken könnte. Insbesondere bei Non-Respondern könnte folglich eine kontrollierte salzarme Diät mit einer genauen Dokumentation der Natriumaufnahme und -ausscheidung einen sinnvollen Therapieansatz darstellen. Um diese Fragestellung besser beantworten zu können, sind weiterführende Studien notwendig.

Basierend auf oben beschriebener Pathophysiologie wäre anzunehmen, dass die RDN durch eine Verringerung der β_1 -Rezeptor-Aktivierung die Renin- und Aldosteronkonzentration beeinflussen könnte. In unserer Studie wurden sechs Monate nach durchgeführter RDN jedoch keine Unterschiede in den Renin- oder Aldosteronkonzentrationen festgestellt, obgleich ein Trend zu einem Anstieg des Aldosterons beobachtet werden konnte. Der Vergleich zwischen der höchsten mit der niedrigsten Tertile der Natriumausscheidung schloss eine gegenregulatorische Erhöhung des Aldosterons aus. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die gleichzeitige Einnahme antihypertensiver Medikamente (insbesondere MRA, ACE-Hemmer/ARB, Betablocker, Renininhibitoren) bekanntermaßen die

Konzentrationen der Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beeinflussen kann (39).

Wie bereits in früheren Studien veröffentlicht veränderte sich die mittels Cystatin C GFR gemessene Nierenfunktion nach RDN nicht signifikant (52). Allerdings konnte in unserer Studie ein geringer, nicht signifikanter Trend in Richtung Reduktion der Cystatin C GFR um 3 ml/min (von 72 ± 3 ml/min vor der RDN zu 69 ± 3 ml/min nach der RDN; $p = 0,062$) beobachtet werden. Ergänzend sei erwähnt, dass ein hoher SBP in linearem Zusammenhang mit einer progressiven Verschlechterung der Nierenfunktion steht (5). Vor interventioneller RDN betrug der durchschnittliche Praxis-SBP in unserer Studie 171/93 mmHg. Dies entspricht etwa einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von 119 mmHg. Gemäß einer Analyse von Bakris *et al.* wäre langfristig bei solch erhöhten Blutdruckwerten eine Abnahme der GFR um etwa 12 ml/min/Jahr zu erwarten (5). Da die Natriumausscheidung von der Nierenfunktion beeinflusst wird, wurden die Ergebnisse für die Cystatin C GFR adjustiert (81). Auch nach dieser Adjustierung blieb die Natriumexkretion sechs Monate nach der RDN signifikant erhöht. Des Weiteren wurde die fraktionelle Natriumausscheidung berechnet. Diese nahm nach der RDN signifikant um 72% zu, blieb dabei jedoch in einem physiologischen Bereich (entsprechend der derzeitigen Definitionen). Dies spricht gegen einen relevanten RDN-induzierten tubulären Schaden. Die beschriebenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die beobachtete erhöhte Natriumausscheidung im Urin nicht mit einer renalen Dysfunktion in Zusammenhang steht bzw. durch diese erklärt werden kann. Diese Erkenntnis entspricht den Befunden früherer experimenteller Studien, die gezeigt haben, dass die Regulierung der sympathischen Nerven an der Niere die Natriumausscheidung beeinflusst, ohne die GFR zu beeinträchtigen (16).

Um die hier besprochene Studie in den Gesamtkontext der weiterhin häufig auftretenden Problematik der therapieresistenten arteriellen Hypertonie mit dem Therapieansatz der RDN zu stellen, ist es notwendig, Vor- und Nachteile des Therapieverfahrens zum aktuellen Zeitpunkt zu diskutieren.

Die Wirksamkeit der RDN wurde in der Pilotstudie Symplicity HTN-1 und in der randomisierten, kontrollierten HTN-2 Studie nachgewiesen. Bei der HTN-1 Studie, in der sich 45 Patienten einer RDN unterzogen, stellte sich nach einem Jahr eine Reduktion des SBP und des DBP um 27 bzw. 17 mmHg ein (42). In der randomisierten, kontrollierten Symplicity HTN-2 Studie war sechs Monate nach dem Eingriff in der Behandlungsgruppe eine Reduktion des SBP und des DBP in der Praxismessung um 32 bzw. 12 mmHg zu beobachten. In der

Kontrollgruppe stellte sich keine Blutdruckreduktion ein (19). Auch in der hier besprochenen Studie, die 137 Patienten einschließt, reduzierte sich sechs Monate nach der Intervention der Praxis-SBP um 18 ± 2 mmHg und der Praxis-DBP um 10 ± 1 mmHg. Nachfolgend wurde die Blutdruckreduktion in einer Reihe von nicht-Plazebo-kontrollierten Studien und großen Registerstudien mittels monopolarer (Symplicity Flex-Katheter), Multi-Elektroden- (St. Jude EnligHTN-Kathetern, Symplicity Spyril Katheter) oder ultraschallbasierten (Recor's Paradise Katheter) RDN-Systemen bestätigt (8). Des Weiteren wurden die Ergebnisse der bislang größten Real-Life-Datenbank, dem Global Symplicity Register, publiziert (9). Bei 998 Patienten zeigte sich sechs Monate nach durchgeführter RDN eine durchschnittliche Reduktion des Praxis-SBP um 11,6 mmHg (9). Hierbei war ein hoher SBP zum Untersuchungszeitpunkt ein unabhängiger Prädiktor für eine deutliche Blutdruckreduktion. Bei Patienten mit einem Praxis-SBP ≥ 160 mmHg konnte sogar eine Abnahme des Praxis-SBP von 20,3 mmHg dokumentiert werden ($p < 0,001$) (9).

Diese signifikanten Blutdruckreduktionen stehen allerdings den Ergebnissen der randomisierten, Sham-Prozedur-kontrollierten Symplicity HTN-3 Studie gegenüber, die eine ausreichende Sicherheit des Verfahrens bestätigten konnte, aber trotz einer signifikanten Reduktion im Bezug zur Ausgangsmessung, keinen signifikanten Unterschied zwischen der Sham-Gruppe und RDN-Gruppe aufzeigte (6). Dabei wurden die Patienten der Sham-Gruppe renovasographiert, analgosediert und mit verdunkelter Brille und Gehörschutz für ungefähr eine Stunde auf dem Kathetertisch monitorüberwacht. Ziel der Symplicity HTN-3 Studie war es, eine Differenz in der Blutdruckreduktion zwischen der Behandlungs- und Plazebogruppe von 5 mmHg zu erzielen (6). Diese Zielsetzung konnte abschließend nicht nachgewiesen werden. Es ergab sich lediglich eine Differenz von -2,39 mmHg zwischen den beiden Gruppen (6). Die Gründe für das Verfehlen des Effektivitätspunktes sind vielfältig und Gegenstand aktueller Diskussion. Möglicherweise wurde in dieser Studie abweichend oder unzureichend abladiert (67). In einer im Oktober 2014 veröffentlichten Analyse von Kandzari *et al.* wurde bestätigt, dass nur 19 (6%) Patienten suffizient an den jeweils vier Positionen in jedem behandelten Nierengefäß denerviert wurden, die für einen bestmöglichen Therapieerfolg der RDN erforderlich sind. Bei diesen Patienten stellte sich eine signifikante Reduktion des Blutdrucks ein, welche vergleichbar mit den erreichten Blutdrucksenkungen der Symplicity HTN-1 und HTN-2 Studien war (31). Weiterhin konnte die Analyse von Kandzari *et al.* aufzeigen, dass die Ablationen der Symplicity HTN-3 Studie teilweise von Untersuchern mit unzureichender oder sehr begrenzter Erfahrung im Umgang mit der Prozedur durchgeführt wurden. Die in diesem

Zusammenhang entstandene Differenz in der Qualität der Behandlungen, hervorgerufen durch mangelnde Erfahrung der interventionell tätigen Investigatoren, lässt sich auch in der Tatsache verdeutlichen, dass die Eingriffe der 364 Patienten der RDN-Gruppe von 111 unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wurden (31). Ferner ist anzuführen, dass trotz der Empfehlung im Studienprotokoll die antihypertensive Medikation in den ersten sechs Monaten nach erfolgter Intervention konstant zu halten, in 38% der RDN-Gruppe und 40% der Scheinbehandlungsgruppe Änderungen vorgenommen wurden (31). Als eine weitere Ursache werden Unterschiede in den untersuchten Patientengruppen der Symplicity HTN-3 Studie im Vergleich zu den vorangegangenen Studien diskutiert. In der Symplicity HTN-3 Studie war ein signifikant höherer Anteil an afroamerikanischen Patienten eingeschlossen worden. Die prädefinierte Subgruppe der Kaukasier konnte den primären Endpunkt einer signifikanten Blutdrucksenkung nach RDN erreichen. Die Subgruppe der Afroamerikaner, die 24% (Denervationsgruppe) bzw. 29% (Sham-Gruppe) der Gesamtteilnehmer der Studie darstellte, zeigte hingegen keine signifikant abweichende Blutdruckabnahme nach RDN, jedoch wies die Scheinbehandlungsgruppe eine besonders deutliche Blutdruckreduktion auf. Als Ursache hierfür wird eine verbesserte Medikamentenadhärenz während der Studie diskutiert (31). Weiterhin verfügt die Patientengruppe der Afroamerikaner über geringere Reninwerte und bis zu 50% weisen genetische Polymorphismen in der β_1 -Adrenorezeptorregion des Genoms auf (67). Die Polymorphismen der genannten Subgruppe weisen auf pathophysiologische Unterschiede bei der Entstehung der Hypertonie hin (67). Die Symplicity HTN-3 Studie wurde jedoch als erste der genannten Studien doppelblind, mit einer Kontrollgruppe, die eine Scheinbehandlung erhielt, und einer insgesamt hohen Patientenzahl durchgeführt. Bei allen vorher genannten Kritikpunkten und möglichen Einflussfaktoren, muss auch in Betracht gezogen werden, dass die RDN in der durchgeführten Art und Weise keine effektive Blutdrucksenkung zur Folge hatte.

Die Symplicity HTN-3 Studie hat zu einer detaillierten Überprüfung der Studie und des gesamten Verfahrens an sich geführt. Im Anschluss an die Veröffentlichung der Symplicity HTN-3 Studie wurden weitere Studien publiziert, die die Effektivität der RDN weiterführend untersuchten. In diesem Zusammenhang ist das Global Symplicity Register zu nennen, welches eine signifikante Blutdrucksenkung sechs Monate nach Durchführung des Verfahrens aufzeigen konnte (9). Interessant in diesem Zusammenhang ist die dort nachgewiesene besonders ausgeprägte Wirkung der RDN bei schweren Hypertonieformen ≥ 160 mmHg (9). Auch die zu Beginn des Jahres 2015 veröffentlichte multizentrische, open-label, randomisierte

und kontrollierte DENERHTN-Studie konnte eine Überlegenheit der RDN verglichen zu einer ausschließlich medikamentösen Therapie aufzeigen (3). Hier stellte sich eine signifikante Reduktion des Tages-, Nacht- und des ambulanten 24h-Blutdrucks sechs Monate nach durchgeführter RDN im Vergleich zu einer ausschließlich intensivierten medikamentösen Therapie ein (3). Der primäre Endpunkt der Studie wurde mit diesen Ergebnissen erreicht. Die Auswahlkriterien bezüglich geeigneter Patienten für eine Teilnahme an der Studie wurden im Vorfeld deutlich definiert und sorgfältig umgesetzt (3). Grundsätzliche Einschlusskriterien waren eine therapieresistente arterielle Hypertonie mit Ausschluss sekundärer Ursachen der Erkrankung. 101 Patienten wurden nach der sorgfältigen Diagnosestellung in die Studie eingeschlossen und erhielten für vier Wochen eine standardisierte Dreifachkombination antihypertensiver Medikamente mit gleichzeitiger ambulanter Blutdrucküberwachung (3). Dies sollte zum einen eine therapieresistente arterielle Hypertonie bestätigen, zum anderen sollte eine mögliche Verzerrung hinsichtlich Substanzklasse und Dosis minimiert werden. Erst im Anschluss an dieses standardisierte Therapieregime erfolgte die Randomisierung der Patienten in eine RDN- und eine Kontrollgruppe. Auch während des Studienzeitraumes erhielten beide Gruppen dieselbe standardisierte antihypertensive Medikation, welche bei häuslich gemessenen Blutdruckwerten $\geq 135/85$ mmHg erweitert werden konnte (3). Zu einer solchen Standardisierung der begleitenden Medikation vertritt die Europäische Expertengruppe einen klaren Standpunkt (51). Sie geht davon aus, dass eine stabile, unveränderte, adäquate Medikation über einen Zeitraum von etwa vier bis acht Wochen im Voraus einer RDN ein möglicher Ansatz sei, um im Vorfeld einheitlichere Grundvoraussetzungen zwischen den einzelnen Patienten zu erzielen (51). Die Therapie sollte ein Diuretikum in maximaler Dosis, einen Renin-Angiotensin-System- und einen Kalziumblocker enthalten (51). Als positiver Aspekt der DENERHTN-Studie ist zu nennen, dass diese Überlegungen in der Studie berücksichtigt und die Patienten beider Gruppen der gleichen medikamentösen Therapie unterzogen worden sind. Die Studie erfolgte in 15 französischen, spezialisierten Zentren, die im Umgang mit der interventionellen RDN vertraut waren. Bei 14 davon handelte es sich um zertifizierte Zentren der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (3). Diese Expertise in der Durchführung der interventionellen RDN könnte eine Stärke der DENERHTN-Studie im Vergleich zu der HTN-3 Studie sein, bei der die Prozedur teilweise von Investigatoren durchgeführt wurde, die wenig Erfahrung im Umgang mit der interventionellen RDN hatten (31). Weiterhin wurde als Schwäche einiger Studien im Zusammenhang mit der RDN angemerkt, dass der ambulante Blutdruck dabei nicht untersucht wurde (51). Die Kontrolle des ambulanten 24h-Blutdrucks bietet ein präziseres Blutdruckprofil im Vergleich mit dem Praxis-

SBP, da es den Durchschnitt einer großen Anzahl an Messungen bildet, die während des normalen Alltags und der nächtlichen Ruhephasen gemessen werden (66, 70, 73). Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ist eine Bestimmung des ambulanten 24h-Blutdrucks zum Ausschluss einer Pseudoresistenz infolge einer Weißkittelhypertonie unerlässlich (51). Die DENERHTN-Studie hat im Vergleich zu anderen vorangegangenen Studien im Zusammenhang mit der RDN die Veränderung im ambulanten Tages-SBP als primären Endpunkt festgelegt und hier eine signifikante Reduktion nach sechs Monaten gezeigt (3). In der RDN-Gruppe ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Differenz sowohl im ambulanten Tages- als auch im Nacht-SBP sechs Monate nach der Prozedur um -5,9 mmHg ($p = 0,0329$) (3). Dieser zusätzliche blutdrucksenkende Effekt ist klinisch bedeutsam und könnte zu einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität beitragen, wenn die Blutdruckreduktion über einen längeren Zeitraum nach der RDN bestehen bleiben sollte (3). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die DENER-HTN Studie im Kontrast zu der viel diskutierten HTN-3 Studie steht und eine Überlegenheit der RDN im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie alleine nachweisen konnte (3). Auch die Ende 2014 veröffentlichte Prague-15 Studie konnte eine Senkung des Blutdrucks sechs Monate nach erfolgter RDN nachweisen, allerdings zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zu einer intensivierten medikamentösen Therapie, die insbesondere einen Aldosteron-Antagonisten beinhaltet (74). Es kam bei der Patientengruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde, jedoch zu einem im Verlauf signifikant höheren Bedarf der antihypertensiven Medikation. Ferner zeigte sich bei der medikamentös behandelten Gruppe eine signifikante Erhöhung des Serum-Kreatinins bei einer gleichzeitig erniedrigten Kreatinin-Clearance (74). In der Prague-15 Studie wurde davon ausgegangen, dass dies möglicherweise auf die Behandlung mit Spironolacton zurückzuführen sei (74). Ferner wurde in der Prague-15 Studie die Medikamentenadhärenz mittels Bestimmung des Medikamentenspiegels zum Untersuchungsbeginn überprüft (74). Derzeit bietet die Bestimmung des Medikamentenspiegels im Serum oder im Urin die zuverlässigste Methode, um eine mangelnde Medikamentenadhärenz aufzudecken (29, 82). Eine verlässliche Medikamenteneinnahme ist in Studien zur Prüfung der Effektivität der RDN unerlässlich, um nachvollziehen zu können, ob die beobachteten Blutdruckreduktionen im Zusammenhang mit der RDN oder als Folge einer abweichenden Medikamentenadhärenz stehen (74). Mögliche Stärken der Prague-15 Studie liegen somit in der sorgfältigen Untersuchung und der Überprüfung der Medikamentenadhärenz, um eine echte therapieresistente arterielle Hypertonie sicherzustellen (74).

Weiterhin ist anzuführen, dass die RDN ein komplikationsarmes Verfahren darstellt. Die Intervention verursachte bisher keinerlei schwerwiegende Komplikationen (56). Auch in der bereits beschriebenen Symplicity HTN-3 Studie wurden die Endpunkte zur Prüfung der Sicherheit des Verfahrens erreicht (6). Die Sicherheit des Verfahrens konnte sowohl im Global Symplicity Register als auch in der DENERHTN-Studie und der Prague-15 Studie bestätigt werden (3, 9, 74). Aufgrund des plausiblen pathophysiologischen Konzepts hat sich die Methode der RDN sehr rasch und weit verbreitet. Ideal gelingt die Versorgung von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie in speziellen Kliniken, die das notwendige Umfeld und beste Qualifikation für das Verfahren vorweisen. In diesen speziellen Zentren können die Patienten nach der RDN systematisch überwacht und bei sich ergebenden Problemen bestmöglich betreut werden (57). Ebenfalls ist eine strenge Indikationsstellung mit klarer Patientenselektion wichtig, bei der nur Patienten mit sicher ausgeschlossener sekundärer Hypertonie einer Behandlung unterzogen werden. Auch diese Selektion sollte idealerweise in einem spezialisierten Zentrum erfolgen (57). Hier bietet sich in Zukunft die Einführung und Etablierung so genannter RDN-Zentren an (57). Eine inadäquate Behandlung kann durch strenge Auflagen auf ein Minimum reduziert werden. Ausgebildetes Fachpersonal in Hinblick auf Diagnose- und Indikationsstellung einer RDN, sowie in der Durchführungsmethodik der Intervention, sollte dabei berücksichtigt werden. Eine regelmäßige Fortbildung und Schulung für den Umgang mit möglichen Komplikationen des Eingriffs erscheint ebenfalls als sinnvoll. Zusätzlich sollten auch die räumlichen Voraussetzungen und ein gut strukturiertes Nachsorgekonzept vorausgesetzt werden können (56).

Die RDN führte auch in den publizierten Symplicity HTN-1 und HTN-2 Studien, die eine signifikante Blutdruckreduktion nachweisen konnten, nicht bei allen behandelten Patienten zu einer deutlichen Senkung. Bereits veröffentlichte Studien zeigten, dass die Rate der Non-Responder zwischen 8 und 42% variiert (19, 83, 85). Die möglichen Ursachen für das Nichtansprechen des Verfahrens sind bisher noch nicht vollständig verstanden, dennoch werden verschiedene Hypothesen diskutiert. Als eine Ursache für ein Nichtansprechen auf die RDN ist eine mögliche inadäquate Patientenselektion zu nennen. Wie bereits beschrieben werden derzeit nur Patienten mit therapieresistenter Hypertonie einer RDN unterzogen, bei denen sowohl eine Pseudoresistenz als auch reversible Ursachen im Sinne einer sekundären Hypertonie ausgeschlossen werden konnten. Es wurde bereits in früheren Studien ein Zusammenhang zwischen dem Ausgangsblutdruck und der Blutdruckreduktion infolge einer RDN festgestellt (52). Dabei korrelierte die Höhe des Ausgangsblutdrucks mit dem Ausmaß der erzielten

Blutdruckreduktion. Bei Patienten mit milderer Formen einer therapieresistenten Hypertonie (SBP 140-160 mmHg) zeigte sich eine im Vergleich zu den Ergebnissen der Symplicity HTN-1 und 2 Studien weniger ausgeprägte Reduktion des Blutdrucks nach durchgeführter RDN (30). Somit führt eine Indikationsstellung zur Behandlung von Patienten mit milderer Formen einer therapieresistenten Hypertonie mittels RDN numerisch zu einer insgesamt geringeren Blutdruckreduktion. Als eine weitere mögliche Ursache für ein Nichtansprechen der RDN muss eine ineffektive Prozedur der Behandlung in Betracht gezogen werden. Blutdruckreduktionen nach erfolgter RDN stellen sich meist erst nach einigen Wochen bis Monaten ein. Eine sichere Möglichkeit, den Behandlungserfolg bereits während der Intervention oder in nahem zeitlichem Zusammenhang abschätzen und damit gegebenenfalls kompensierend eingreifen zu können, existieren bislang nicht. Prozedurparameter wie Ablationszahl, Temperatur, Energie und Impedanz variieren abhängig vom jeweilig verwendeten RDN-System und sind für eine Abschätzung des Behandlungserfolges nicht verwendbar (84). Zusätzlich ist in Erwägung zu ziehen, ob eine überkompensatorische Natriumeinnahme der Patienten nach erfolgter RDN zu einem Nichtansprechen der durchgeführten Therapie führen kann. Der Effekt der überhöhten Natriumzufuhr könnte dabei die blutdrucksenkende Wirkung der Intervention aufheben oder stark abschwächen. An diesem Punkt sollte die Bedeutung der hier behandelten Studie explizit hervorgehoben werden. Wie bereits geschildert, konnte sechs Monate nach durchgeführter RDN eine Zunahme der Natriumexkretion insbesondere bei Non-Respondern nachgewiesen werden. Sollte sich dabei wie bereits erläutert eine überkompensatorische Natriumeinnahme als Grund ableiten lassen, könnte durch eine kontrollierte salzarme Diät und möglicherweise forcierte Natriumdiurese diese mögliche Ursache eines Therapieversagens bekämpft werden.

Weiterhin ist festzuhalten, dass eine Therapie durch renale Sympathikusdenervation auch nach dem Eingriff weiterhin eine gut abgestimmte blutdrucksenkende Medikation erforderlich macht. Die Medikation kann weder in größerem Umfang reduziert werden, noch führt die RDN zu einer Heilung der Hypertonie an sich. Stattdessen kann sie zu einer besseren Kontrolle der therapieresistenten arteriellen Hypertonie beitragen (56).

Als weiterer Kritikpunkt ist zu nennen, dass Langzeitbeobachtungen >36 Monate bisher fehlen (41). Tierexperimente konnten aufzeigen, dass sympathische Nervenfasern in der Niere die Fähigkeit besitzen sich nach einiger Zeit teilweise zu regenerieren (10, 24, 40, 61). Im Kontrast dazu wurde in einer anderen Studie nachgewiesen, dass ein Nachwachsen der sympathischen Nervenfasern in der Niere unwahrscheinlich ist (41). Deshalb bleibt die Verlaufsbeobachtung nach einer RDN eine wichtige Komponente, um in dieser Fragestellung weitere Erkenntnisse

zu gewinnen. Die Langzeiteffekte einer RDN auch Jahre nach dem Eingriff sollten jedoch genau beobachtet und dokumentiert werden, damit in einigen Jahren neben der Blutdruckreduktion auch Aussagen über einen möglicherweise auftretenden positiven Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten getroffen werden können. Dieser Effekt ist zurzeit durch die noch fehlenden Langzeitstudien nicht in ausreichendem Maße erbracht worden und wäre ein großer und wichtiger Schritt in der Entwicklung von Therapiealternativen gegen die therapieresistente arterielle Hypertonie.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Forschung im Bereich der Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie einen sehr wichtigen Bestandteil in unserer Gesellschaft darstellt. Denn in den nächsten Jahrzehnten werden voraussichtlich immer mehr Menschen aufgrund von Lebensstil und demographischer Alterung an therapieresistenten Formen des Bluthochdrucks erkranken. Zudem geht die Hypertonie langfristig mit schwersten Erkrankungen, wie Schlaganfall und Herzinfarkt, und daraus resultierend dem Versterben der Patienten einher (47). Aus diesem Grund ist es ausgesprochen wichtig, die Sicherheit und den Nutzen neuer interventioneller Therapieansätze, wie zum Beispiel die RDN detaillierter zu untersuchen, um möglicherweise langfristig eine sichere und wirkungsvolle additive Therapieoption anbieten zu können. Die in dieser Arbeit besprochene Studie konnte im Gesamtzusammenhang mit der aktuellen Forschung auf diesem Gebiet wichtige, neue Aspekte zum Natriumhaushalt der Patienten nach durchgeführter RDN dokumentieren. Die erhöhte Natriumexkretion der Non-Respondergruppe wirft weitere interessante Fragen auf, auf die andere Studien Bezug nehmen können und werden. Sinnvoll wäre sicherlich, wie bereits erläutert, eine mögliche überkompensatorische Natriumaufnahme nach RDN einzuschränken und dabei zu beobachten, ob die Anzahl der Non-Responder dabei signifikant abnimmt. Aktuell befinden sich mehrere multizentrische, internationale und Plazebo-kontrollierte Studien in der Rekrutierungsphase, die die Effektivität und Sicherheit der RDN weiter untersuchen werden.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Dazu gehört, dass es in der hier durchgeführten Studie keine Kontrollgruppe bzw. Sham-Prozedur-Gruppe gab. Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie keine Sammlung des 24h-Urins durchgeführt. Jedoch haben mehrere Studien gezeigt, dass die mittels der Kawasaki-Formel abgeschätzte 24h-Natriumausscheidung auch bei hypertensiven Patienten unter blutdrucksenkender Medikation eine zuverlässige Methode darstellt, um die in 24 Stunden ausgeschiedene Natriummenge vorherzusagen (33). Des Weiteren wurde die tägliche Natriumzufuhr in der hier vorliegenden Studie nicht bestimmt. So können

weitergehende Untersuchungen hinsichtlich der Natriumbilanz und der bereits erwähnten Thematik, ob das Nicht-Ansprechen auf die RDN mit einer kompensatorischen Steigerung der Natriumzufuhr in Zusammenhang steht, nicht abschließend beurteilt werden. Diese Fragestellung sollte in weiteren Studien untersucht werden. Zudem wurde in der hier durchgeführten Studie die Natriumausscheidung nach sechs Monaten und nicht direkt im Anschluss an die RDN oder nach einem kürzeren Zeitraum bestimmt. Eine Untersuchung der Natriumausscheidung in einem kürzeren Abstand zu einer erfolgten RDN könnte ebenfalls von Interesse sein.

6. Schlussfolgerung

In dieser Studie waren bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie sechs Monate nach RDN eine signifikante Reduktion des Praxis-SBP bzw. des Praxis-DBP, sowie eine Steigerung der Natriumausscheidung im Urin zu beobachten. Der Effekt der gesteigerten Natriumausscheidung im Urin blieb auch nach Korrektur der Natriumausscheidung für die Nierenfunktion erhalten und war unabhängig von der antihypertensiven medikamentösen Therapie. Es sind weitere Studien notwendig, um die Frage zu klären, zu welchem Ausmaß dies auf einen natriuretischen Effekt der RDN oder vielmehr auf einen kompensatorischen Anstieg der Natriumzufuhr zurückzuführen ist. Bezüglich des letztgenannten Aspekts stellt sich die Frage, ob eine diätische Natriumrestriktion oder eine verstärkte Einnahme von Diuretika den blutdrucksenkenden Effekt der RDN verstärken könnten.

7. Literaturverzeichnis

1. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336(16):1117-24.
2. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF (1986) Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 6(2):166-9.
3. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. (2015) Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 385(9981):1957-65.
4. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R (2006) Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 48(5):695-705.
5. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. (2000) Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36(3):646-61.
6. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370(15):1393-401.
7. Blaustein MP, Leenen FH, Chen L, Golovina VA, Hamlyn JM, Pallone TL, et al. (2012) How NaCl raises blood pressure: a new paradigm for the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(5):H1031-49.
8. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Bauer A, Fleck E, Hoppe UC, et al. (2013) Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPPLICITY registry. *EuroIntervention* 9(4):484-92.
9. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. (2015) First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 65(4):766-74.
10. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, et al. (2015) Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 65(2):393-400.
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. (2008) 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* 117(25):e510-26.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42(6):1206-52.
13. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. (2012) Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 125(13):1635-42.
14. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC (2002) Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 40(5):604-8; discussion 1-3.
15. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Rohnert K, Sonnabend M, et al. (2015) Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 65(6):1202-8.

16. DiBona GF (2005) Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289(3):R633-41.
17. Dickinson KM, Keogh JB, Clifton PM (2009) Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans. *Am J Clin Nutr* 89(2):485-90.
18. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. (1988) Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 11(1):3-20.
19. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M (2010) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376(9756):1903-9.
20. Ewen S, Ukena C, Böhm M, Mahfoud F (2013) Percutaneous renal denervation: new treatment option for resistant hypertension and more? *Heart* 99(15):1129-34.
21. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating G (2002) Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 360(9343):1347-60.
22. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC (2005) Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 46(3):500-7.
23. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH (2012) Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med* 125(5):433-9.
24. Grisk O, Grone HJ, Rose HJ, Rettig R (2001) Sympathetic reinnervation of rat kidney grafts. *Transplantation* 72(6):1153-5.
25. He FJ, MacGregor GA (2002) Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 16(11):761-70.
26. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK (1999) Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 282(21):2027-34.
27. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, et al. (2013) Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*.
28. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, et al. (2013) Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 61(2):457-64.
29. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. (2013) Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 31(4):766-74.
30. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H (2013) Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: A pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 81(2):335-9.
31. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. (2015) Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 36(4):219-27.
32. Kannel WB (1996) Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 275(20):1571-6.
33. Kawamura M, Kusano Y, Takahashi T, Owada M, Sugawara T (2006) Effectiveness of a spot urine method in evaluating daily salt intake in hypertensive patients taking oral antihypertensive drugs. *Hypertens Res* 29(6):397-402.
34. Kawasaki T (2003) Estimation of 24-h urinary sodium excretion using lean body mass and overnight urine collected by a pipe-sampling method. *J Hypertens* 21(3):646-7; author reply 7-8.

35. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H (1993) A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 20(1):7-14.
36. Kawasaki T, Uezono K, Itoh K, Ueno M (1991) [Prediction of 24-hour urinary creatinine excretion from age, body weight and height of an individual and its application]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 38(8):567-74.
37. Kawasaki T, Uezono K, Ueno M, Omae T, Matsuoka M, Haus E, et al. (1983) Comparison of circadian rhythms of the renin-angiotensin-aldosterone system and electrolytes in clinically healthy young women in Fukuoka (Japan) and Minnesota (USA). *Acta Endocrinol (Copenh)* 102(2):246-51.
38. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365(9455):217-23.
39. Kintscher U, Mahfoud F (2015) [Therapy of hypertension--2015]. *Dtsch Med Wochenschr* 140(11):835-42; quiz 43-4.
40. Kline RL, Mercer PF (1980) Functional reinnervation and development of supersensitivity to NE after renal denervation in rats. *Am J Physiol* 238(5):R353-8.
41. Krum H, Schlaich M (2012) TCT-12 long term follow-up of catheter-based renal denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol*.
42. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. (2009) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373(9671):1275-81.
43. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. (2014) Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 383(9917):622-9.
44. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. (2003) Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 34(5):1203-6.
45. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139(2):137-47.
46. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349):1903-13.
47. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. (2013) A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859):2224-60.
48. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. (2001) High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 19(12):2271-7.
49. Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Volzke H (2006) [Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies]. *Dtsch Med Wochenschr* 131(46):2586-91.
50. Mahfoud F, Bhatt DL (2013) Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 6(10):1092-4.
51. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, et al. (2015) Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 36(33):2219-27.

52. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. (2012) Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 60(2):419-24.
53. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J (2011) Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 108(43):725-31.
54. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, et al. (2013) Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 34(28):2149-57.
55. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, et al. (2013) Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 128(2):132-40.
56. Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, et al. (2011) [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 136(47):2418.
57. Mahfoud F, Vonend O, Kintscher U, Ewen S, Floege J, Hamm C, et al. (2013) Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL®/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Zertifizierung von "Renale-Denervations-Zentren (RDZ)". *Der Kardiologe* 7:429-34.
58. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31(7):1281-357.
59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. (2013) 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* 34(28):2159-219.
60. Messerli FH, Schmieder RE, Weir MR (1997) Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease? *Arch Intern Med* 157(21):2449-52.
61. Mulder J, Hokfelt T, Knuepfer MM, Kopp UC (2013) Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304(8):R675-82.
62. Muller J, Barajas L (1972) Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. *J Ultrastruct Res* 41(5):533-49.
63. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U (2015) Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens* 29(4):247-53.
64. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. (2000) Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 283(14):1829-36.
65. Parati G, Esler M (2012) The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 33(9):1058-66.
66. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. (2014) European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 32(7):1359-66.
67. Pathak A, Ewen S, Fajadet J, Honton B, Mahfoud F, Marco J, et al. (2014) From SYMPPLICITY HTN-3 to the Renal Denervation Global Registry: where do we stand and where should we go? *EuroIntervention* 10(1):21-3.
68. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342(19):1378-84.

69. Perry IJ, Beevers DG (1992) Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens* 6(1):23-5.
70. Pickering TG, Shimbo D, Haas D (2006) Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 354(22):2368-74.
71. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. (2009) Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 54(3):475-81.
72. Polonia J, Maldonado J, Ramos R, Bertoquini S, Duro M, Almeida C, et al. (2006) Estimation of salt intake by urinary sodium excretion in a Portuguese adult population and its relationship to arterial stiffness. *Rev Port Cardiol* 25(9):801-17.
73. Redon J, Lurbe E (2014) Ambulatory blood pressure monitoring is ready to replace clinic blood pressure in the diagnosis of hypertension: con side of the argument. *Hypertension* 64(6):1169-74; discussion 74.
74. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, et al. (2015) Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 65(2):407-13.
75. Rose G, Stamler J, Stamler R, Elliott P, Marmot M, Pyörälä K, et al. (1988) Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 297(6644):319-28.
76. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD (2011) Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens* 24(6):635-42.
77. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, et al. (2004) Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 43(2):169-75.
78. Schmieder RE (2010) End organ damage in hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 107(49):866-73.
79. Smithwick RH, Thompson JE (1953) Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 152(16):1501-4.
80. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Böhm M, Krum H (2011) Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 100(12):1049-57.
81. Steiner RW (1984) Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med* 77(4):699-702.
82. Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Rosa J, Somloova Z, Indra T, et al. (2013) Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 31(12):2455-61.
83. Symplicity HTNI (2011) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 57(5):911-7.
84. Ukena C, Cremers B, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F (2013) Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention* 9 Suppl R:R54-7.
85. Ukena C, Mahfoud F, Spies A, Kindermann I, Linz D, Cremers B, et al. (2013) Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 167(6):2846-51.
86. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. (2002) Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 287(8):1003-10.

87. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. (2004) Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 43(1):10-7.
88. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. (2013) Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *Eur Heart J* 34(28):2132-40.
89. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. (2010) Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 121(14):1598-605.

8. Publikationen

Originalarbeit

J. Pöss, S. Ewen, R. Schmieder, **S. Muhler**, O. Vonend, C. Ott, D. Linz, J. Geisel, L.C. Rump, M. Schlaich, M. Böhm, F. Mahfoud (2015) Effects of renal sympathetic denervation on urinary sodium excretion in patients with resistant hypertension. Clin Res Cardiol 104(8):672-8.

Abstracts

J. Pöss, F. Mahfoud, **S. Muhler**, S. Ewen, B. Cremers, U. Laufs, M. Böhm. Renal sympathetic denervation increases urinary sodium excretion in patients with therapy resistant hypertension. 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. 2013. V809.

J. Pöss, F. Mahfoud, **S. Muhler**, C. Ott, O. Vonend, L.C. Rump, B. Cremers, U. Laufs, R. Schmieder, M. Böhm. Renal sympathetic denervation increases urinary sodium excretion in patients with treatment resistant hypertension. European Society of Cardiology Congress 2013.

9. Dank

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Janine Pöss, die jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte und die mich in allen Phasen meiner Arbeit freundlich und hilfsbereit unterstützt hat.

Ich danke auch meinem Doktorvater PD Dr. med. Felix Mahfoud für die Überlassung des interessanten Themas und die engagierte Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Böhm danke ich für die Möglichkeit, die Dissertation in der Klinik für Innere Medizin III der Universität des Saarlandes erstellen zu dürfen.

Ein weiterer Dank gilt Dr. med. Sebastian Ewen für seine wertvollen Hinweise.

Weiterhin danke ich allen Doktoranden und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Studienregisters zur Renalen Denervation, die mich stets freundlich unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Freund Jonas, meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern danken, die mir stets Mut zugesprochen und mich in meiner Arbeit bestärkt haben.

